

## Mest antaganden om kostnad och nytta med ASA och statiner

Författarna till den aktuella studien inleder med att konstatera att både acetylsalicylsyra (ASA) och statiner har visat sig effektiva för primär prevention av koronar hjärtsjukdom. Man bedömer att den relativa riskreduktionen med dessa båda behandlingar är likartad och dessutom oberoende av varandra. Vidare utgår man från att den relativa behandlingseffekten är konstant i relation till bakomliggande absolut risk för koronar hjärtsjukdom.

**Mot denna bakgrund** var syftet med studien att göra en kostnad-nytta-analys av primär prevention med lågdos-ASA, statiner och kombinationsbehandling jämfört med ingen behandling. En s k Markov-modell användes för att simulera utfallet av tio års behandling för kohorter av medelålders män med varierande risknivå avseende koronar hjärtsjukdom. Effektmått var kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

Resultatet blev att ASA-behandling för 45-åriga män med en tioårsrisk för koronar hjärtsjukdom på 7,5 procent eller

.....  
**»Den aktuella artikeln redovisar en intressant matematisk modell men tillför inget av praktisk klinisk betydelse avseende primär prevention med ASA.«**

högre var billigare och mer effektiv än ingen behandling. Vinsten var dock liten: 17 kvalitetsjusterade dagar respektive 215 dollar. Tilläggsbehandling med statin kostade 56 200 dollar per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Analysen påverkades påtagligt av antagen risk för blödning.

Den aktuella modellen ger möjlighet att studera effekten av olika värden på variabler av betydelse för primär prevention av koronar hjärtsjukdom. Förutsättningen för praktisk tillämpning är dock att bakomliggande antaganden är korrekta, men så är tyvärr inte fallet. Ingen primärpreventiv ASA-studie har visat effekt på överlevnad. Den relativa behandlingseffekten för t ex hjärtinfarkt har inte heller varit konstant eller förutsägbar i relation till absolut risk för koronar hjärtsjukdom.

Den aktuella artikeln redovisar en intressant matematisk modell men tillför inget av praktisk klinisk betydelse avseende primär prevention med ASA. Som framgår av nyss utkomna riktlinjer från Läkemedelsverket är sådan inte motiverad.

**Thomas Moore**  
 docent, överläkare,  
 medicinmottagningen,  
 Östersunds sjukhus

Pignone M, et al. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med.* 2006;144:326-36.

## Stora risker för fostret vid överburenhet

Det finns ett flertal studier som visar att den perinatale mortaliteten och mortaliteten ökar vid överburenhet (graviditetslängd  $\geq 42 + 0$ ).

I en Cochrane-översikt från 2004 drar man slutsatsen att igångsättning av förlossningen vid 41 graviditetsveckor reducerar den perinatale mortaliteten. Traditionen i Skandinavien har varit att rekommendera täta kontroller från och med graviditetsvecka 42 + 0 och att inducera förlossningen vid 43 + 0. På senare år har dock flera svenska sjukhus startat någon form av graviditetsövervakning redan kring vecka 41 + 0 och infört förlossningsinduktion vid 42 graviditetsveckor.

Syftet med den aktuella studien var att utvärdera mortalitet och morbiditet vid

konservativ handläggning av överburna graviditeter. Alla kvinnor med simplexgraviditet som genomgått dateringsultraljud och som fött barn efter 37 graviditetsveckor i en del av Norge åren 1989-1999 (n=17 493) inkluderades. 1 336 graviditeter (7,6 procent) gick till  $>42 + 0$ .

Perinatal morbiditet, mätt som Apgar  $<7$  vid 5 minuters ålder och överföring till neonatal intensivvård, var signifikant mer frekvent bland de barn som föddes i en överburen graviditet jämfört med de barn som föddes mellan graviditetsvecka 37 + 0 och 41 + 6.

Risken för perinatal mortalitet (beräknat på 1 000 pågående graviditeter) ökade från 0,2 i vecka 37 till 3,7 i vecka 42. Författarna drar slutsatsen att noggrannare graviditetsövervakning och igång-

## Annan mekanism bakom analcancer hos HIV-positiva

Infektion med humant papillomvirus (HPV) anses vara nödvändig, men inte tillräcklig, för utveckling av anal skivepiteldysplasi. Hos majoriteten av immunkompetenta individer är infektionen övergående, men om HPV-DNA integreras kan en process med gradvis transformation till invasiv analcancer initieras.

Processen, som går från normalt epitel via anal intraepitelial neoplasia (AIN) till manifest analcancer, anses kunna ta 30-40 år. Data som indikerar att denna process involverar genetisk instabilitet i form av »loss of heterozygosity« (LOH) finns tillgängliga. Det är väl dokumenterat att risken för analcancer är ökad hos HIV-positiva individer och även att tumören uppträder i yngre åldrar hos denna patientkategori.

I en nyligen publicerad översiktsartikel diskuteras de möjliga mekanismer som kan ligga bakom den effekt som HIV synes utöva vid analcancer. Två hypoteser som presenteras för att förklara den ökade risken och den snabbare progressen är dels att samma genetiska förändringar som hos HIV-negativa sker, men i ökad takt, dels att graden av genetiska förändringar som krävs för malign transformation är lägre vid HIV-positivitet. Epidemiologiska och experimentella data till stöd för båda dessa hypoteser finns i litteraturen.

Studien visar på vidare forskningsfält, understryker betydelsen av vaksamhet för premaligna anala förändringar hos HIV-positiva individer och ger näring åt den pågående diskussionen kring hur dessa förändringar bäst handläggs.

**Per J Nilsson**  
 överläkare, mag-tarmcentrum,  
 Ersta Sjukhus, Stockholm

Gervaz P, et al. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg.* 2006;93:531-8.

sättning av förlossningen bör övervägas redan i graviditetsvecka 41. I Sverige lär diskussionen om vilken handläggning som skall rekommenderas fortsätta.

**Karin Pettersson**  
 överläkare,  
 kvinnokliniken,

Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Nakling J, et al. Pregnancy risk increases from 41 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(6):663-8.

# Patientutbildning kostnadseffektiv vid irriterade tarmens syndrom – men räcker det?

Irriterade tarmens syndrom (irritable bowel syndrome, IBS) har en prevalens på upp till 15 procent. 25 procent av de drabbade söker läkare, främst i primärvården, men genererar ändå upp till 40 procent av konsultationerna hos gastroenterologspecialister. Lidandet hos de sökande är fullt jämförbart med det vid t ex kronisk njursvikt. Kostnaderna för sjukvård, arbetsförmåga och läkemedel har beräknats till 41 miljarder dollar per år i världens åtta mest industrialiserade länder.

Patofysiologin är okänd och diagnostiska test saknas. Däremot finns diagnoskriterier; de senaste fastställda är Rom II-kriterierna. En fördel med kriterier är att de möjliggör tidig positiv preliminär-diagnos i stället för sen utslutningsdiagnos. I avsaknad av specifik behandling finns dock symtomlindrande behandling av olika slag, men patienternas egna upplevelser av bristande vård är omvittnad [Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12:39-43]. Bristen torde väsentligen bestå i ett jättelikt informationsunderskott.

Av stort intresse är därför en brittisk studie, publicerad i Gut, av Robinson och medarbetare. Från 54 primärvårdsmottagningar rekryterades sammanlagt 420 patienter med diagnosen IBS. De randomiserades till två särskilda insatser utöver aktuellt omhändertagande. Grupp ett erhöll skriftlig patientvägledning baserad på patienterfarenheter. Grupp två erbjöds dessutom deltagande i ett patientgruppsmöte för ömsesidigt erfarenhetsutbyte och grupp tre erbjöds ingetdera (kontrollgrupp).

Endast 38 procent av de 420 uppfyllde Rom II-kriterierna. Primära effektmått var sjukvårdskonsumtion i primärvården under ett år samt i slutet av detta:

självskattning av och förändringar i allmäntillstånd. Sekundära effektmått var bl a sjukvårdskostnader. Grupp ett hade under studieåret signifikant minskat primärvårdskontakterna, med 60 procent jämfört med kontrollgruppen. Deltagandet i patientgruppsmötet tillförde dock inget ytterligare, och mer än hälften uteblev. Sjukvårdskostnaderna per patient minskade signifikant, med 40 procent hos interventionsgruppen (ett) jämfört med kontrollgruppen (tre) utan någon ytterligare minskning i grupp två. Uppfyllande av Rom II-kriterierna modifierade inte resultaten.

Studien är oss veterligt den första som visar att en patientutbildningsinsats vid IBS minskar sjukvårdskonsumtion och -kostnad. Symtombörda, livskvalitet och självupplevd hälsa ändrades dock inte på ett signifikant sätt av interventionerna även om positiva trender fanns. Vidare ifrågasätter studien åter relevansen av Rom II-kriterierna [Scand J Gastroenterol 2004;39:448-53].

**Studien bedömer vi** som mycket viktig, särskilt som den genererar flera frågor. Intervention i form av ett informationshäfte är en begränsad och billig insats med tanke på den påtagliga vinsten för sjukvården. Men vad specifikt innehöll det? Kunde det ha utformats mer optimalt för erhållande av mätbara patientfördelar? Interventionen med ett gruppsmötesdeltagande förefaller dessutom att ha varit suboptimal, eftersom mer än hälften uteblev. Denna intervention borde ha ersatts med ett deltagande i en regelrätt IBS-skola (utan erhållande av informationshäfte), planerad och genomförd på ett systematiskt sätt. Detta är visserligen en väsentligt dyrare interven-

tion, men den är dock redan praktiserad [Am J Gastroenterol. 1998;93:901-5] om än ännu inte systematiskt utvärderad. Den fokuserar mer på de individuella patienterna än på vårdapparatens interaktion med dessa.

**Vi har vid Capio** S:t Görans sjukhus bedrivit en IBS-skola sedan 2002. Ett lärarteam bestående av gastroenterolog, gastrojuksköterska, smärtiläkare, dietist, sjukgymnast och kurator har ansvaret för schemalagd undervisning till en patientgrupp om åtta personer, som själva samtidigt har förväntats delta aktivt genom att utbyta erfarenheter och diskutera med grupphandledaren/läraren.

Patienterna har utgjort en selekterad grupp bestående av sådana med uttalade besvär men som också har bedömts kunna tillgodogöra sig denna form av gruppaktivitet. Någon kontrollerad utvärdering har inte skett. En av oss (LT) har analyserat uppföljningssamtal 2–3 månader efter avslutad skola med 20 av de senaste deltagarna. 15 mådde psykiskt bättre, vilket visade sig vara viktigare för känslan av kontroll och minskat vårdbehov än ökat fysiskt välbefinnande, som bara uppnåddes av 10. Utfallet har övertygat oss om att vi bör fortsätta att utveckla denna form av omhändertagande för de IBS-patienter som vi bedömer har störst nytta av den.

**Lotty Thofelt**

gastrojuksköterska

**Daniel Schmidt**

docent, överläkare, Gastrocentrum, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

Robinson A, et al. A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. Gut. 2006;55:643-8.

## Kombinationsbehandling bäst vid panikångest

Panikångest beräknas drabba upp till 5 procent av befolkningen någon gång i livet. Tillståndet, som kan vara oerhört handikappande och sänka livskvaliteten avsevärt, diagnostiseras många gånger inte ordentligt. En grupp amerikanska forskare lyfter i en artikel, presenterad i Lancet, fram kombinationsbehandling med farmaka och beteendeterapi som det bästa sättet att hjälpa drabbade.

SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare) är den farmakologiska behandling som oftast används

och som är mest studerad. Efter att ha genomfört en metaanalys, omfattande 21 studier av panikångest, konstaterar forskarna att behandling med SSRI i kombination med beteendeterapi eller kognitiv beteendeterapi är betydligt mer effektiv än bara farmakologisk behandling med SSRI. Resultaten visar också att effekten efter avslutad behandling var klart bättre hos de patienter som fått både farmakologisk och terapeutisk behandling än hos dem som fått enbart farmaka. Däremot var effekten efter avslutad behandling

likvärdig i gruppen som fått kombinationsbehandling jämfört med gruppen som fått enbart terapeutisk behandling. Det är känt att faktorer som rökning ökar risken för att drabbas av panikångest, men patofysiologin bakom panikångest är ofullständigt känd, skriver forskarna vidare.

**Anders Hansen**

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

Lancet. 2006;368:1023-32.

## Filaggrin förklarar kopplingen mellan atopiskt eksem och iktyos

Det har länge varit känt att torr, fjällande hud (ichthyosis vulgaris) ofta förekommer ihop med atopiskt eksem, som drabbar 20–30 procent av alla barn. Men den genetiska kopplingen mellan sjukdomarna har varit oklar. Vanlig iktyos (incidens 1:300) debuterar i barndomen med grova fjäll på extremiteterna, framför allt vintertid, och har ansetts vara autosomalt dominant nedärvd.

I mikroskopet ses en avsaknad av keratohyalina granula i översta epidermis och ett förtjockat hornlager. Den viktigaste byggstenen i keratohyalin är profilaggrin, ett höggradigt repetitivt protein, som via omvandling till filaggrin polymeriseras till cellgranula. Filaggrinkomplexet är betydelsefullt för aggregeringen av keratinfilament i horncellerna och frisätter flera lågmolekylära ämnen som binder vatten i hornlagret. Brist på komplexet leder alltså till dålig hudbarriär och ett torrt, förtjockat hornlager.

Man har länge letat efter en dominant negativ mutation i den komplicerade profilaggringen som orsak till iktyos. En skotsk grupp ledd av Irwine McLean har nu i stället funnit två inaktiverande mutationer, som är mycket vanligt före-

kommande i befolkningen och som i heterozygot form accentuerar den hudtorrhet som karakteriserar atopiskt eksem. I homozygot form orsakar anlagen däremot manifest iktyos med grova fjäll och uttalad hudtorrhet.

**Fynden ställer många begrepp** på huvudet. Ärftlighetsgången vid iktyos blir plötsligt autosomalt recessiv, eller snarare pseudodominant, då ett enda sjukdomsanlag i vissa fall ger upphov till lindrig iktyos (s k haploinsufficiens). Det patogenetiska sambandet mellan iktyos och den torra huden vid atopiskt eksem kan nu förklaras, vilket också belyser böjveckseksemets komplexa etiologi – IgE-allergi har inte alls samma dominerande patogenetiska roll som vid andra atopiska manifestationer.

Men en försämrad barriärfunktion på grund av minskat profilaggrin i epidermis kan bana väg för att sensibiliserande ämnen lättare penetrerar huden och möter immunsystemet. Att profilaggrin dessutom utgör källan till cis-urokansyra, som är en naturligt förekommande immunmodulerande och UV-filtrerande substans i epidermis, minskar givetvis



Foto: Science Photo Library

**Böjveckseksemets komplexa etiologi får här en ny förklaring. IgE-allergi har inte alls samma dominerande roll som vid andra atopiska manifestationer.**

inte intresset för dessa fynd vid atopiskt eksem och iktyos!

**Anders Vahlquist**  
professor, hudkliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Smith FJ, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38:337-41.

Palmer CN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.

## Spironolakton ökar risken för mag-tarmblödning och magsår

**BMJ** Enstaka fallrapporter har indikerat att patienter som behandlas med spironolakton drabbas av fler magsår och blödningar i övre gastrointestinalområdet än de som inte behandlas med spironolakton. En holländsk populationsbaserad fall-kontrollstudie startades med data från en primärvårdsdatabas. Alla patienter över 18 år mellan 1 januari 1996 och 9 september 2003 inkluderades. Primär effektparameter var förekomst av gastrointestinal händelse i form av blödning eller sår (ventrikel-/duodenalsår). Patienter med alkoholism och/eller gastrointestinal cancer exkluderades. Totalt inkluderades 306 645 patienter, och 523 fall hittades, varav 314 med övre gastrointestinal blödning och 209 med ulkus. Medelåldern var 63,4 år. Fallen matchades mot tio kontroller/fall (n=5 230) för datum för första händelse, kön och ålder.

Bland de patienter som behandlades med spironolakton sågs en 2,7 gånger så stor, signifikant ökad risk att drabbas av en gastrointestinal händelse (95 procent konfidensintervall, CI, 1,2–6,0;

oddskvot justerad för hjärtsjukdom, ischemisk hjärtsjukdom, ventrikelulкус, och behandling med ACE-hämmare, nitrater, trombocythämmare, antikoagulantia, andra diuretika m fl).

Risken var dosberoende. För patienter som samtidigt använde spironolakton och ulkusläkemedel var risken störst: oddskvot 7,3 (95 procent CI 2,9–18,7). Däremot var inte ökade doser av loopdiuretika eller amilorid förknippade med någon sådan riskökning. Användningen av andra läkemedel var också högre bland fallen än bland kontrollerna.

Aldosteron och andra ämnen med mineralokortikosteroidlik effekt påskyndar bildningen av fibrös vävnad i hjärtat och andra organ genom bindning till mineralokortikosteroidreceptorer. Aldosteronreceptorantagonisten spironolakton hämmar bildningen av fibrös vävnad. Denna hämning är positiv för patienter med hjärt-kärlsjukdom och arteriell hypertension, då den förhindrar fibros i hjärtat. Receptorer för mineralokortikosteroider finns i magen och i mindre grad i duodenum, varför slutsatsen att fibrös

vävnadsbildning via bindning av aldosteron till mineralokortikosteroidreceptorer är viktig för läkning av erosioner/sår i ventrikel och duodenum.

Spironolakton kan därför försämra läkningen av erosioner och resultera i bildning av ventrikel-/duodenalsår med eller utan blödning. Detta kan också förklara varför associationen mellan pågående användning av spironolakton och övre gastrointestinal händelse är högst hos patienter som samtidigt med spironolakton använder ett ulkusläkemedel.

Författarna drar slutsatsen att spironolaktonanvändning ökar risken för gastrointestinal blödning eller gastroduodenalt ulkus. De menar också att både läkare och patienter bör informeras om denna risk. Studien visar på ny information som personal inom hälso- och sjukvården även i Sverige bör uppmärksamma.

**Karin Öhlén**  
leg apotekare, sjukhusapoteket, Sundsvall

Verhamme KM, et al. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ.* 2006;333:330.