

# SSRI-exponering ökar risken för underburenhet och andningsstörning

Tim Oberlander, verksam i Vancouver, är en framstående forskare inom neonatologi och smärta. Han har tidigare publicerat en studie om spädbarn som exponerats för serotoninåterupptagshämmare (SSRI) i fosterlivet och visat att de vid 2 månaders ålder hade nedsatt smärtperception [1]. Forskningsfrågan i denna studie var huruvida depression under graviditet i sig eller i kombination med SSRI-medicinering menligt kan påverka barnet neonatalt [2].

Designen är en populationsbaserad observationsstudie, där deltagarna är barn födda i British Columbia 1997–2002 (n=107 877). Exponering i fosterlivet bedömdes avseende depressionsdiagnos i öppen- eller slutenvård och uttag av recept med SSRI-preparat under graviditeten. Genom länkning av fem olika dataregister kunde barnen indelas sålunda: 1) deprimerad moder som medicinerats med SSRI under graviditet (1,4 procent), 2) deprimerad moder utan SSRI eller annan medicinering (13,1 procent) och 3) övriga. Det visade sig att vid SSRI-exponering var graviditetslängden kortare, barnen vägde mindre, hade mer andningsstörningar och mer gulsot än barnen i grupperna 2 och 3.

För att minska möjligheten av att urvals- och klassifikationsfel påverkade resultatet genomfördes en viktning för att få fram så lika grupper av barn som möjligt till mödrar med depression, där den ena gruppen medicinerats med SSRI och den andra inte. Fortfarande kvarstod att graviditetslängden var signifikant kortare vid SSRI-exponering och att det förekommer mer andningsstörning.

Detta är den första studie som försöker



Foto: Science Photo Library

De SSRI-exponerade barnen i studien föddes för tidigt, vägde mindre, hade mer andningsstörningar och mer gulsot än jämförda grupper.

besvara frågan om hur SSRI-behandling under graviditet skulle kunna interagera med moderns grundsjukdom avseende barnets hälsa.

Studien har en innovativ design, vars genomförande var möjligt tack vare mycket välutbyggda, datoriserade hälsoregister. Eftersom den mycket viktiga frågeställningen inte lämpar sig för en randomiserad, kontrollerad studie blir den välde signerade populationsstudien det bästa som erbjuds. Som författarna framhåller finns det flera tolkningar av resultatet att endast de SSRI-exponerade barnen visade avvikelse.

Å ena sidan kan det vara så att man inte lyckats få jämförbara grupper, dvs gruppen barn med SSRI-exponering hade ändå mammor som var svårare sjuka i depression. Å andra sidan kan tolkningen vara att SSRI har en negativ effekt i sig, eller till och med en additiv effekt. Djurexperimentellt vet man att serotonin har en direkt roll i utvecklingen av lungartärerna, att serotonerga neuron finns i hjärnstammen, som reglerar andningen, och att SSRI passerar över till fostret. I en

fallstudie har man även påvisat andningsstörning som biverkan [3]. Dold i denna studie ligger den större frågan om beteendemässig teratogenitet.

Man får hoppas att forskargruppen i Vancouver finner ett överkomligt sätt att följa dessa barn, som nu är 4–9 år gamla. Bland svårigheterna är att försöka skilja vad som kan vara en effekt av exponering i fosterlivet från påverkan av moderns depression under barnåren, där dokumentationen att barnet kan påverkas negativt redan är övertygande. Djurexperimentellt är beteendemässig teratogenitet för SSRI beskriven [4–6], medan kunskapsläget beträffande människan är begränsat och de metodologiska svårigheterna stora. Tills vidare ger Oberlanders senaste studie anledning till eftertanke.

**Ulf Högberg**

professor, kvinnokliniken,  
Norrlands universitetssjukhus, Umeå

1. Oberlander TF, et al. Prolonged prenatal psychotropic medication exposure alters neonatal acute pain response. *Pediatr Res.* 2002;51(4):443-53.
2. Oberlander TF, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):898-906.
3. Oberlander TF, et al. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(2):230-7.
4. Ansoorge MS, et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science.* 2004;306:879-81.
5. Vartazarian R, et al. Long-term effects of fluoxetine or vehicle administration during pregnancy on behavioral outcomes in guinea pig offspring. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;178(2-3):328-38.
6. Maciag D, et al. Neonatal antidepressant exposure has lasting effects on behavior and serotonin circuitry. *Neuropsychopharmacology.* 2006;31(1):47-57.

## Stamceller hjälper sviktande hjärta



Stamceller från den egna benmärgen kan hjälpa patienter med påverkad vänsterkammarmfunktion efter hjärtinfarkt att återfå sin normala pumpförmåga. Det visar en multicenterstudie från Tyskland som presenteras i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

204 patienter som genomgått hjärtinfarkt ingick i studien. 3–7 dagar efter det att reperforationsbehandling genomförts fick patienterna en injektion av stamcel-

ler som skördats från den egna benmärgen. Stamcellerna (autologa progenitorceller) injicerades i det kranskärl där infarkten skett. En kontrollgrupp fick ett verkningslöst medium injicerat.

Uppföljning efter fyra månader visade att den grupp som fått de egna stamcellerna injicerade hade en vänsterkammarmfunktion, mätt som ejektionsfraktion, som hade återhämtat sig bättre än den hos gruppen som placebobehandlats. Uppföljning ett år efter ingreppet visade även att stamcellsbehandlingen var

associerad med minskad risk att drabbas av en ny hjärtinfarkt och att dö.

Forskarna betonar emellertid att studien är att betrakta som ett pilotförsök och att fler och större studier behövs framgent – inte minst vad gäller behandlingens påverkan på nyinsjuknande i infarkt och risken att avlida.

**Anders Hansen**

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

*N Engl J Med.* 2006;355:1210-21.

## Hellre laparoskopisk än öppen operation vid pylorusstenos

Infantil hypertrofisk pylorusstenos, som drabbar ca 3/1 000 födda, är en vanlig och viktig differentialdiagnos hos spädbarn med kräkningar. Stora kaskadliknande kräkningar efter måltid, karakteristiskt elektrolytmönster med hypokloremisk alkalos på grund av förlust av saltsyra samt ultraljudsundersökning ger ofta diagnosen.

Behandlingen är kirurgisk longitudinell pyloromyotomi. Sedan det första laparoskopiska ingreppet beskrevs 1991 har flera studier givit motstridiga resultat om huruvida öppen (ad modum Ramstedt) eller laparoskopisk teknik bör vara förstahandsmetod.

**Den första stora** prospektiva, randomiserade studien som jämför de två ingreppen har nyss publicerats. 200 spädbarn med ultraljudsverifierad pylorusstenos inkluderades i studien. Patienter över 3 månaders ålder och med signifikant komorbiditet eller där ansvarig narkosläkare eller operatör fann laparoskopi kontraindicerad exkluderades. Totalt randomiserades 100 barn in i varje grupp. Studiens utfall mättes genom operationstid, postoperativt illamående, tid till fullständig oral nutrition, antal analgesidoser och postoperativ vårdtid.

Författarna fann ingen skillnad mellan de olika grupperna avseende tid till fullständig oral nutrition, operationstid eller postoperativ vårdtid. Man kunde till förmån för den laparoskopiska metoden se en signifikant skillnad mellan grupperna avseende antal analgesidoser och postoperativt illamående. Komplikationsfrekvensen var som väntat låg, men trots att komplikationerna var färre i den laparoskopierade gruppen var skillnaden inte signifikant. Med dessa resultat och antagandet att det kosmetiska resultatet blir bättre efter laparoskopi konkluderar författarna att om inga anestesilogiska kontraindikationer föreligger är valet givet att utföra laparoskopisk longitudinell pyloromyotomi vid pylorusstenos hos spädbarn.

**Studien är intressant** och mycket väl genomförd. Bevisvärdet i denna prospektiva, randomiserade studie, som hittills är den enda i sitt slag rörande pylorusstenos, är mycket stort.

**Sebastian Gidlöf**  
student, Stockholm

St Peter SD, et al. Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis: a prospective, randomized trial. *Ann Surg.* 2006;244:363-70.

## Oväntat samband mellan stor försäljning av antibiotika och låga ohälsotal

Vi fann att kommuner med höga ohälsotal också har stor läkemedelsvolym. Detta gällde för de flesta läkemedelsgrupper utom för antibiotika. I kommuner med mycket antibiotika räknat i definierade dygnsdoser/invånare sågs i stället låga ohälsotal. Skillnaden var höggradigt signifikant. Hög antibiotikavolym var i regel positivt korrelerat med höga volymer av andra typer av läkemedel, utom medel mot hjärt-kärlsjukdom. Här fann vi att kommuner med höga antibiotikavolymer hade låga volymer av hjärt-kärl läkemedel. Den negativa korrelationen mellan antibiotika och ohälsotal i kommunerna kan därför i första hand bero på nivån av hjärt-kärlsjukdom.

Då vi undersökte relationerna mellan antibiotika och enskilda grupper av hjärt-kärl läkemedel fann vi att kommuner med hög antibiotikavolym hade signifikant låga volymer av de blodtrycks-sänkande medlen diuretika, betablock-

erare och kalciumantagonister. För ACE-hämmare och statiner fanns inga signifikanta korrelationer. Försök gjordes att söka en förklaring i skillnader i socioekonomiska förhållanden mellan kommuner, men inga signifikanta korrelationer fanns.

Vår studie antyder en länk mellan infektion och hypertoni. Den bygger emellertid på aggregerade data, och det går därför inte att säga om en sådan länk finns för enskilda individer. Med tillgängliga data har heller inte ett orsakssamband kunnat bevisas. För sådana studier hoppas vi kunna nyttja data från Socialstyrelsens nya register.

**J Lars G Nilsson**  
professor emeritus,  
stiftelsen NEPI, Stockholm

Nilsson JLG, et al. Correlation of drug utilisation and morbidity at the municipal level. High use of antibiotics associated with low use of antihypertensives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:675-80.

## Kontroversiellt om hallucinogener mot klusterhuvudvärk

Science Photo Library



Personer som på eget bevåg lindrat sin huvudvärk med bl a »magiska svampar« ingick i studien. Bilden: *Psilocybe cubensis*.

Hallucinogena substanser som LSD (lysergic acid diethylamide) och psilocybin, som är den aktiva substansen i så kallade magiska svampar, kan ha gynnsam effekt mot klusterhuvudvärk. De kontroversiella rönen presenteras i tidskriften *Neurology* och kommenteras även av tidskriften *Nature*. Klusterhuvudvärk är en svårbehandlad åkomma som kommer i episoder, som kan vara från några minuter upp till timmar. Vissa patienter som lider av den ofta extremt plågsamma värken har på eget bevåg provat LSD eller psilocybin för att dämpa besvären. De amerikanska forskarna som genomfört studien har kontaktat 53 patienter som fått diagnosen klusterhuvudvärk och som på egen hand använt LSD eller psilocybin för att behandla värken. 85 procent av patienterna uppgav att huvudvärken lindrades rejält eller att de blev av med sina besvär.

**Forskarna är väl medvetna** om att det finns en mängd felkällor i studien, som bygger på att de i efterhand intervjuat patienter om symtom lindring efter självmedicinering med illegala droger. Men effekten av substanserna föreföll trots det så god att de bör studeras mer ingående, skriver forskarna, som även poängterar att fler och fler patienter med klusterhuvudvärk använder substanserna med de risker det innebär.

Mekanismerna genom vilka substanserna är verksamma är inte kända helt i detalj, men såväl LSD som psilocybin hör till en grupp av aminer vid namn tryptaminer. Den kemiska strukturen är närbesläktad med den hos bl a signalsubstansen serotonin. Det är inte första gången hallucinogener prövas medicinskt. LSD prövades i kliniska försök inom psykiatrisk forskning på 1960-talet, men när substansen blev vanlig som illegal drog blev det i stort sett omöjligt för etablerade forskare att fortsätta försöken, skriver *Nature*.

**Anders Hansen**  
AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

*Neurology.* 2006;66:1920-2.

## GI-begreppet bör tas på allvar vid kostomläggning

Uppståndelsen kring glykemiskt index (GI) har dessvärre inte stått i paritet med seriös klinisk forskning kring fenomenet, som från början enbart var ett sätt att bedöma kolhydratrika livsmedels lämplighet för diabetiker. Sedan dess har GI-begreppet exploderat till ett kommersiellt megajippo och lämnat forskningen långt bakom sig. Under senare tid har man dock förstått att det inte bara är GI som är viktigt utan också glykemisk belastning (glykemic load, GL), dvs inte bara sockerfrisättningshastigheten hos ett kolhydratrikt livsmedel utan också den konsumerade mängden.

Många ämnen med högt GI är i praktiken ointressanta som metabol risk, eftersom sockermängden är så liten att den knappt spelar någon roll för kolhydrat-homeostasen. Ett högt GI ger därmed en riskindikation som är kliniskt ointressant. Omvänt ger tex informationen »jordnötter är nyttigt, eftersom deras GI är så lågt« fel kostinformation, eftersom man därvidlag missar det faktum att 50 procent av nöten är rent fett.

I den aktuella studien gjorde den etablerade och kvalificerade GI-gruppen i Sydney en välstrukturerad, randomiserad, kontrollerad undersökning av fyra kostor, som skiljde sig åt vad avsåg kolhydrat- och proteininnehåll. 129 överviktiga individer följdes i tolv veckor. Kosten innehöll ungefär 1 400 kcal/dag för kvinnor och 1 900 kcal/dag för män. Två kostformer innehöll 55 procent kolhydrater, men med högt respektive lågt GI, de andra två innehöll mycket protein (25 procent) med högt och lågt GI. GL var högst i den första kosten och lägst i den sista.

Samtliga grupper hade gått ned lika mycket i vikt, ungefär 5 procent, och det fanns därvidlag ingen skillnad mellan grupperna. Dock var det signifikant flera med den sistnämnda kosten som gått ned >5 procent under 12-veckorsperioden.

Den metabola riskfaktorprofilen ändrades i något varierande riktning i de olika grupperna, men författarna drar slutsatsen att såväl en kost med mycket protein som en kost med lågt GI ökar fettförlusten i kroppen, medan den kardiovaskulära metabola riskreduktionen är mest uttalad med en kost med mycket kolhydrater och lågt GI.

I en ledarkommentar konstaterar man att detta är en väl genomförd undersökning. Kostor med högt GL är svåra att följa under lång tid – mer än 15 procent föll bort under bara tolv veckor, något som kan ha påverkat den kardiovaskulära riskfaktorförändringen.

Ledarskribenten menar att det finns skäl att ta GI-begreppet på allvar och att vi snart borde kunna nedmontera begreppen »enkla« och »komplexa« kolhydrater. Icke desto mindre tycks den gamla sanningen fortfarande stå sig – dvs att det är energiunderskottet som är en av de viktigaste faktorerna för att avgöra det långsiktiga utfallet vid kostomläggningar.

**Stephan Rössner**

professor, överviktsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

McMillan-Price J, et al. Comparison of 4 diets of varying glycemic load on weight loss and cardiovascular risk reduction in overweight and obese young adults: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2006;166(14):1466-75.

## Epilepsi negligerat i fattiga länder

Epilepsi är en både negligerad och missförstådd sjukdom i stora delar av världen. Det fastslår Lancet Neurology. Globalt beräknas 50 miljoner människor leva med sjukdomen. Prevalensen varierar mellan olika studier (den brukar anges till mellan 5 och 40 per 1 000 invånare), men siffran tros vara högre i fattiga länder på grund av bl a högre incidens av infektioner och obehandlade trauman.

Lancet räknar med att 60–90 procent av alla epilepsipatienter världen över inte har tillgång till någon som helst anti-epileptisk behandling. Sjukdomen beskrevs för första gången i babylonska tex-

ter och har i många kulturer betraktats som helig. Lancet applåderar de insatser WHO gjort i delar av den fattiga världen för att informera om epilepsi och förklara flera av de vanligaste missuppfattningarna kring sjukdomen. Flera pilotprojekt pågår nu också, bl a i WHO:s regi, som syftar till att göra behandling med fenobarbiturater tillgänglig för epileptiker i fattiga länder.

**Anders Hansen**

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

Lancet Neurol. 2006;5:803.

## Aidsepidemin växer snabbare än insatserna



De globala insatserna för att begränsa spridningen av HIV har ökat under senare år, men aidsepidemin växer betydligt snabbare än insatserna. Det är

det huvudsakliga budskapet från aids-konferensen i Toronto, som lockade drygt 26 000 besökare. Antiviral behandling har fram till för några år sedan uteslutande varit reserverat för i-världens HIV-patienter, men flera initiativ har resulterat i pressade priser. Idag kostar ett års antiviral behandling 130 dollar (runt 950 kronor) för en patient.

WHO nådde dock inte upp till det tidigare uppsatta målet att 3 miljoner HIV-smittade i u-länder skulle få antiviral behandling vid slutet av 2005. Enligt en uppskattning fick 1,65 miljoner smittade behandling i slutet av 2005. Under året 2005 beräknas att 4,1 miljoner människor smittades med HIV, vilket gör att närmare 40 miljoner individer nu bär på viruset, de flesta utan att känna till det. Antalet patienter som får antiviral behandling ökade samtidigt med 450 000 under 2005, vilket alltså innebär att endast drygt var tionde patient som smittats får tillgång till antivirala preparat.

Den enkla matematiken visar att prevention är helt avgörande för att vi ska kunna få kontroll på epidemin, uppgav Microsofgrundaren och filantropen Bill Gates i ett anförande vid kongressen. Flera metoder för att begränsa spridningen hamnade i fokus. En färsk studie från Sydafrika visar att manlig omskärelse kan minska risken för smittöverföring. Profylax med antivirala läkemedel till ännu inte smittade som löper hög risk att smittas är en annan profylaktisk metod som nu prövas i studier, och resultat väntas någon gång under 2007.

Bland ljuspunkterna belystes att hanteringen av antivirala preparat har underlättats. Detta då kombinationspreparat möjliggör att patienter tar en eller två tabletter per dag mot tidigare ett tiotal; något som är viktigt inte minst av logistisk skäl när preparaten ska distribueras i tredje världen.

**Anders Hansen**

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

N Engl J Med. 2006;355:1081-4.



## Endoskopisk kirurgi vid karpaltunnelsyndrom ger mindre ont men inte kortare sjukskrivning

Öppen kirurgi vid karpaltunnelsyndrom är en av de vanligaste operationer som utförs på patienter i arbetsför ålder. Operationen följs vanligtvis av sjukskrivning av varierande längd på grund av postoperativ smärta och ömhet i handen. Hos en del patienter kan dessa problem vara långvariga. Endoskopisk kirurgi introducerades med den tänkta fördelen att den skulle leda till mindre smärta efter operation och därmed snabbare återgång till arbete. Tidigare randomiserade studier som jämfört endoskopisk kirurgi med öppen kirurgi har använt olämpliga randomiseringsmetoder och inte inkluderat ett tillräckligt antal yrkesverksamma deltagare.

I denna studie, som genomfördes på ortopediska kliniken Hässleholm-Kristianstad, deltog 128 yrkesverksamma patienter 25–60 år gamla, med kliniskt och neurofysiologiskt verifierat idiopatiskt karpaltunnelsyndrom. Randomisering skedde omedelbart före operation (slutna kuvert enligt datorgenererad randomiseringslista): 63 patienter till endoskopisk kirurgi och 65 till öppen kirurgi. Mätningar gjordes före operation samt 3 veckor, 6 veckor och 3 månader efter operation med en validerad enkät, som mäter symtomsvårighet och handfunktion vid karpaltunnelsyndrom, grad av smärta/ömhet i handflatan och relaterad aktivitetsbegränsning och med SF-12, som mäter allmän hälso- och livskvalitet. Känsl och handstyrka undersöktes på maskerad patient (förband som täckte ärren). Efter 12 månader gjordes en ny enkätutvärdering.

Inget bortfall uppkom under uppföljningen. Resultaten visade att smärta och ömhet i operationsområdet var mindre vanligt eller av mindre svårighetsgrad efter endoskopisk än efter öppen kirurgi, men skillnaderna var små till måttliga. Största skillnaden fanns vid 3 månader.



Endoskopisk kirurgi är tekniskt svårare än öppen kirurgi och kräver specialutrustning och noggrann träning för att minska komplikationsrisken. Endoskopibilder till höger visar klyvning med specialkniv före och under ingreppet samt slutligt resultat.

Då hade 52 procent i endoskopigruppen och 82 procent i öppenkirurgigruppen ont/ömhet (NNT 3,4; 95 procents konfidensintervall, CI, 2,3–7,7), vilket innebär att fyra patienter behöver opereras endoskopiskt för att en patient inte ska ha ont. Medelvärde för poängskillnaden mellan grupperna för smärta i ärr/handflata och relaterad aktivitetsbegränsning (skala 0–100) var 13,3 (95 procents CI 5,3–21,3).

Både endoskopisk och öppen kirurgi gav stor och likvärdig förbättring av symptom, handfunktion och livskvalitet och likvärdiga resultat beträffande känsl och handstyrka. Mediansjukskrivningstiden efter operation var 28 dagar i båda grupperna. Inga komplikationer uppkom. Omoperation på grund av fortsatta eller återkommande symptom behövdes för två patienter i endoskopigruppen och för en i öppenkirurgigruppen.

Studiens konklusion var att endoskopisk kirurgi ger mindre ont efter operation än öppen kirurgi, men den måttliga storleken på nyttan av öppen kirurgi och

avsaknaden av skillnad i sjukskrivningstid och andra resultat gör att den endoskopiska kirurgins kostnadseffektivitet kan vara osäker.

Öppen kirurgi görs med enkla instrument, ofta av läkare under utbildning, medan endoskopisk kirurgi är tekniskt svårare och kräver specialutrustning och noggrann träning (för att minska komplikationsrisken), vilket kan vara resurskrävande vid en vanlig operation. Detta får vägas mot vinsten av mindre postoperativ smärta för en del av patienterna. I en ledarkommentar påpekas att framtida studier inte längre behöver fokusera på typen av kirurgisk behandling utan på bättre diagnostiska metoder för karpaltunnelsyndrom.

**Isam Atroshi**

docent, överläkare, ortopediska kliniken Hässleholm-Kristianstad, Hässleholm

Atroshi I, et al. Outcomes of endoscopic surgery compared with open surgery for carpal tunnel syndrome among employed patients: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7556):1473.

## Humant herpesvirus 8 kan spridas vid blodtransfusion

Humant herpesvirus 8 (HHV 8) kan spridas vid blodtransfusioner. Det tyder en studie som presenteras i *New England of Medicine* på. Det har tidigare varit omdiskuterat huruvida viruset kan spridas vid just blodtransfusioner, men nu tycks belegg finnas för att så är fallet.

Forskarna har tittat på 1 811 patienter i Uganda, där HHV 8-viruset förekommer endemiskt. Samtliga patienter fick under

perioden 2000–2001 blodtransfusion, och forskarna har undersökt blodprov som tagits före och efter transfusionen och analyserat om dessa innehöll HHV 8-antikroppar. Vidare visste forskarna om det givna blodet var seropositivt för HHV 8 eller inte.

Den ökade risken för patienterna som fått seropositivt blod att serokonvertera har beräknats. Sammantaget visar studi-

en att HHV 8 med stor sannolikhet kan spridas vid blodtransfusioner. Risken att smittas minskar dock med tiden som det HHV 8-positiva blodet lagras.

**Anders Hansen**

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

*N Engl J Med*. 2006;355:1331-8.