

Telefonrådgivning för att minska dödlighet vid polyfarmaci – mest ett ambitiöst försök

BMJ I en randomiserad, kontrollerad studie av polikliniska patienter vid en medicinklinik i Hongkong undersöktes effekten på mortaliteten av telefonrådgivning av en farmaceut. I studien ingick patienter som var kliniskt stabila. De följdes rutinmässigt upp med ett intervall om 2–4 månader.

En farmaceut och en sköterska screenade tillsammans journaler efter patienter som förskrivits >5 läkemedel vid minst två på varandra följande klinikbesök. Farmaceuten intervjuade patienterna och bedömde grad av följsamhet till medicineringen. Detta skedde i anslutning till ett klinikbesök. Följsamheten bedömdes med hjälp av ett strukturerat frågeformulär och kontroll av uthämtade läkemedel. De som bedömdes vara icke-följsamma (mindre än 80 procents intag av förskrivet läkemedel) randomiserades efter 12–16 veckor (anges som ett normalt tidsintervall för kontrollbesök).

Randomisering skedde till antingen telefonrådgivning av farmaceut 6–8 gånger under en tvåårsperiod eller den vanliga uppföljningen på samma klinik som erbjuds rutinmässigt. Primär effektvariabel var tid från randomisering till död av alla orsaker. I studien randomiserades 219 till interventionsgruppen och

223 till kontrollgruppen. Patienterna som deltog var ca 70 år och tog i medeltal 5,9 läkemedel.

De två grupperna var emellertid inte lika vid start; kontrollgruppen hade t ex lägre grad av skattad följsamhet och färre patienter med förskrivning av lipidsänkare och trombocythämmande läkemedel än interventionsgruppen. Vid studiens slut efter två år hade förskrivningen av dessa läkemedel ökat i båda grupperna, men skillnaden var nu signifikant.

Efter justering för en del faktorer, som skillnad i ålder och kön, var det hög ålder, ensamboende, avsaknad av telefonrådgivning, antal läkemedel för kronisk behandling, antal slutenvårdsdagar under studieperioden, grad av följsamhet vid studiestarten och avsaknad av lipidsänkare vid screeningtillfället som beräknades vara oberoende prediktorer för död.

Vid analys av följsamhet och dess effekt på mortaliteten sågs minskad risk för död hos patienter som bedömdes ha en följsamhetsgrad på ≥ 67 procent. I interventionsgruppen sågs lägre mortalitet, 17 procent jämfört med 11 i kontrollgruppen. Den vanligaste dödsorsaken var kardiovaskulär händelse.

Det var en och samma farmaceut som intervjuade, bedömde grad av följsamhet och utförde telefonrådgivning. Vid tele-

fonsamtalen gav farmaceuten råd om egenvård, såsom kost, motion och självmonitorering. Det fanns ingen återrapportering från farmaceut till behandlande läkare, vilket torde ha gjort det svårt för farmaceuten att ge adekvata råd.

Studien kan sägas vara ett ambitiöst försök att mäta såväl effekter av telefonrådgivning av farmaceut till patienter med polyfarmaci som grad av följsamhet och dess inverkan på mortaliteten. Studien har – precis som författarna anger – en komplex design, och den omfattar endast en sjukvårdsinrättning som behandlar patienterna, varför den externa validiteten torde vara låg.

Patienterna är inte välbeskrivna beträffande diagnoser och antal tidigare besök. Det framgår inte tydligt när interventionen startar (tid efter utskrivning). Många uppgifter saknas för att detta studiekoncept ska kunna rekommenderas för implementering.

Agneta Björck Linné

leg apotekare, dr med vet, enheten för läkemedel, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Wu J, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.38905.447118.2F

Kroniska sjukdomar vanliga hos vuxna med barndomscancer



Behandlingen av barncancersjukdomar har förbättrats markant under de senaste decennierna, och betydligt fler patienter överlever idag sin cancersjukdom. I USA beräknar man att det finns 270 000 vuxna individer som överlevt en barncancersjukdom. Det innebär att var 640:e amerikan i åldern 20–39 år har haft cancer som barn.

I vilken mån tidigare barnpatienter drabbas av sjukdomar senare i livet har tidigare inte varit särskilt studerat. Men nu visar amerikanska forskare i en studie som presenteras i *New England Journal of Medicine* att botade barncancerpatienter i större utsträckning än andra drabbas av kroniska sjukdomar i vuxen ålder.

Den retrospektiva kohortstudien byggdes på drygt 10 000 patienter, vilka som barn diagnostiserades med cancer någon gång under perioden 1970 till 1986. Bland

barncancerdiagnoserna återfinns bl a leukemi, tumör i CNS, Hodgkins sjukdom, non-Hodgkins lymfom, Wilms' tumör, neuroblastom och sarkom.

Inkluderade patienter var yngre än 21 år vid diagnos och levde minst fem år efter diagnosen. Data insamlades sedan från dessa individer i vuxen ålder. Medelåldern vid uppföljning var 26,6 år, och i genomsnitt skedde uppföljningen 17,5 år efter det att cancerdiagnosen ställts. Det forskarna undersökte var bl a om de tidigare cancerpatienterna drabbats av kroniska sjukdomar såsom cerebro- eller kardiovaskulär sjukdom, kardiomyopati, ny malignitet, kronisk njursvikt eller endokrin sjukdom. De kroniska sjukdomarna graderades efter allvarlighetsgrad. Även studiedeltagarnas syskon fick uppge om de led av någon kronisk sjukdom och fungerade som en kontrollgrupp.

Av alla överlevande cancerpatienter hade 62,3 procent minst en kronisk sjukdom i vuxen ålder. 27,5 procent hade en

kronisk sjukdom som graderades som svår eller livshotande.

Sammantaget visade det sig att cancerpatienterna löpte en 3,3 gånger så hög risk som sina syskon (som alltså inte haft cancer) att drabbas av en kronisk sjukdom. Riskökningen var än kraftigare – 4,9 gånger så hög – när det gällde svåra eller livshotande kroniska sjukdomar.

Forskarna spekulerar över att orsaken kan vara att de tidigare cancerpatienterna skadats efter genomgången cellgiftsbehandling och/eller strålning och att det kan dröja flera decennier innan skadan manifesterar sig i sjukdom. Författarna poängterar att tidigare barncancerpatienter är en högriskgrupp i vuxen ålder, vilken vården behöver fortsätta att följa noggrant.

Anders Hansen

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

N Engl J Med. 2006;355:1572-82.

Inflammationsaktiviteten vid IBD kan kontrolleras med laboratorieanalyser

En artikel av Vermeire och medarbetare redovisar aktuella forskningsresultat om laboratorieanalyser hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

CRP är den mest studerade och bästa markören i blod för att påvisa inflammation för diagnostik av inflammatorisk tarmsjukdom (inflammatory bowel disease, IBD). CRP är bättre än sänkningsreaktion (SR) för att påvisa pågående sjukdomsaktivitet, som har lägre korrelation med ulcerös kolit än med Crohns sjukdom.

Förändring av CRP-nivån efter insatt behandling är ett objektiva mått på uppnådd behandlingseffekt, och kvarstående högt CRP talar för motsatsen. Det prediktiva värdet av CRP och SR för att för-

utsäga recidiv varierar i olika studier. Andra markörer i blod än CRP för inflammation har studerats mindre och/eller är mindre användbara vid IBD.

Fekalt calprotectin är ett användbart prov, enligt flera studier av vuxna och barn/ungdomar med IBD. F-calprotectin kan användas för att särskilja mellan Crohns sjukdom och irriterade tarmens syndrom (IBS) hos vuxna och för att upptäcka IBD hos barn och ungdomar.

Nivåerna av F-calprotectin överensstämmer med endoskopisk och histologisk aktivitet hos vuxna med ulcerös kolit och Crohns sjukdom, och normalisering av F-calprotectin är ett objektiva mått på läkning av kolit.

Högt F-calprotectin-värde kan använ-

das för att förutspå recidiv i IBD under kommande året, med högre specificitet för patienter med ulcerös kolit.

Denna artikel ger vetenskapligt stöd för att utföra regelbundna kontroller av CRP och F-calprotectin för att diagnostisera och monitorera inflammationsaktiviteten vid IBD och för att bedöma risken för recidiv.

Ytterligare artiklar om F-calprotectin och IBD finns publicerade eller är i «pipe-line». F-calprotectin är här för att stanna.

Yigael Finkel
docent, Akademiska barnsjukhuset,
Uppsala

Vermeire S, et al. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut. 2006;55: 426-31.

Artrit kan bero på överflödigt DNA

Kan överflödigt DNA som kroppen inte lyckats bryta ned orsaka artrit?

Det föreslår en forskargrupp från Japan i en studie presenterad i Nature. Det är viktigt att kroppen kan bryta ned DNA som inte har någon funktion. Det kan röra sig om arvs massa som frigjorts från en cell som dött. Normalt samlas detta upp av makrofager, som bryter ned det med hjälp av enzymet DNAs II.

De japanska forskarna har skapat genmodifierade möss med ett inaktiverat DNAs II. Som man kan förvänta sig samlades DNA i djurens makrofager, men de drabbades också av symptom liknande dem vid reumatoid artrit (RA) med svullna leder. Djurens leder var också fyllda med TNF- α , som är central vid utveckling av RA.

Forskarna spekulerar över att de av DNA överfyllda makrofagerna av oklar anledning stimulerar till ökad produktion av TNF- α .

Medicin som blockerar TNF- α finns som bekant på marknaden för artritpatienter, men en stor grupp svarar inte på medicinen, varför forskarna hoppas att rönerna ska öppna för nya behandlingsmöjligheter.

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

Nature 2006;443:998-1002.

Beakta smärta vid stressrelaterade besvär

Antalet människor som idag är långtids-sjukskrivna på grund av stressrelaterade besvär är stort. Förutom det personliga lidandet medför det avsevärda kostnader för samhället. Det finns därför ett behov av att studera hur dessa människor bör rehabiliteras för att må bättre och kunna återgå till arbete.

I studier av sambandet mellan stress och smärta har vi visat att människor som varit sjukskrivna under lång tid på grund av stressrelaterade besvär uppvisar tydliga symtom på värk och smärta i muskler. Däremot fann vi ingen nämnvärd förbättring av rapporterad smärta och smärtkänslighet när kognitiv beteendeträning och fysisk aktivitet utvärderades som behandling av stressrelaterade besvär. Ingen förändring sågs heller i återgång till arbete under studien.

Trots frånvaron av behandlingseffekter på smärta och arbetsåtergång fann vi en förbättring av markörer för stress och

utbrändhet under den tolv månader långa uppföljningstiden. Antalet deltagare som skattade lika god hälsa som friska individer ökade stadigt, och det uppskattades att det skulle ta cirka tre år tills deltagarna uppnådde dessa nivåer av upplevd hälsa. Effekten av behandlingarna skulle alltså kunna uppträda först på längre sikt.

Deltagarna i studien hade varit sjukskrivna minst 50 procent från sitt arbete under minst en månad och högst två år. Orsaken till deras sjukskrivning var stressrelaterade besvär och utmattningssyndrom.

Marina Heiden
med dr, Belastningsskadecentrum,
Högskolan i Gävle

Avhandling. Heiden M. Psychophysiological reactions to experimental stress – relations to pain sensitivity, position sense and stress perception. Umeå: Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Yrkesmedicin, Umeå universitet; 2006.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30,
och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**

Analytisk interferens kan ge falskt normalt S-kobalamin vid vitamin B₁₂-brist

BMJ Låg koncentration av S-kobalaminer har hög diagnostisk riktighet för diagnosen »klinisk« B₁₂-brist [1]. Höga mätvärden för S-kobalaminer förekommer vid bl a kronisk myeloisk leukemi och polycytemia vera beroende på höga halter av haptokorrin, ett kobalaminbärande protein som inte kan mediera cellulärt B₁₂-upptag. Trots klinisk B₁₂-brist kan mätvärdena för S-kobalaminer ligga inom referensintervallet eller ännu högre.

Nyligen föreslogs, oss veterligt för första gången, en annan orsak till sådana fynd. I en Lesson of the week i BMJ beskrev Devalia ett fall av makrocytär anemi och tre månaders tilltagande neurologiska symtom [2]. Patienten hade hereditet för pernicios anemi och erhöll substitutionsbehandling med tyroxin. S-kobalamin låg i flera mätningar inom det hälsorelaterade referensintervallet (medelvärde 227 nmol/l, referensintervall 132–675) trots megaloblastiska benmärgsförändringar. Det förelåg höga koncentrationer av autoantikroppar mot intrinsic factor samt av P-homocystin och S-metylmalonat. B-Hb och Ery-MCV normaliserades med B₁₂-behandling. Diagnosen klinisk B₁₂-brist var därmed klar, men orsaken (-erna) till fyndet av falskt höga mätvärden för S-kobalaminer förblev okänd.

Artikeln kommenterades av företrädare för UKNEQAS (United Kingdom External Quality Assessment Scheme) haematinics [3]. Man redovisade två fall av megaloblastisk anemi/subakut baksträngsdegeneration, mycket höga koncentrationer av autoantikroppar mot intrinsic factor och normalisering av B-Hb efter vitamin B₁₂-behandling. S-kobalaminer före B₁₂-behandlingen analyserades med fem mätmetoder. För två av metoderna låg värdena inom referensintervallet; för en strax nedanför i ett av fallen. Endast två av de fem metoderna påvisade påtagligt sänkta värden i båda fallen.

Författarna postulerade att de falskt normala koncentrationerna av S-kobalamin, trots säkerställd kobalaminbrist, berodde på blockering av intrinsic factor, använt som reagens i kobalaminmätningen, genom patienternas autoantikroppar mot intrinsic factor. Autoantikroppar mot intrinsic factor förekommer i blod och magsaft vid pernicios anemi/autoimmun gastrit. Beroende på den immunokemiska specificiteten block-

erar de bindningen av vitamin B₁₂ till intrinsic factor eller upptaget av vitamin B₁₂-intrinsic factor-komplexet i ileum [4]. Benämningen »typ I-antikroppar« har föreslagits för dem som konkurrerar med kobalaminer om bindningen till intrinsic factor. »Typ II-antikroppar« har en annan immunokemisk specificitet [Lancet. 1964;ii:469-70]. Den diagnostiska sensitiviteten för pernicios anemi är låg, men specificiteten är hög. Mätning av autoantikroppar mot intrinsic factor har därför ingått i diagnostiska algoritmer [Arch Intern Med. 1999;159: 1289-98; Clin Chem. 2000;46:1277-83; 5].

S-kobalaminer är en basal analyt för bedömning av B₁₂-status vid både klinisk och subklinisk brist [1] men har nu, trots användning av höggradigt renad intrinsic factor som bindare, visat sig ha en svårupptäckt felkälla just för den viktiga målgruppen patienter med autoimmun gastrit. Praktiskt användbara metoder för mätning av S-holotranskobalamin, den biologiskt aktiva fraktionen (motsvarande 20–30 procent av S-kobalaminer) har utvecklats och är förhoppningsvis inte känsliga för denna form av analytisk interferens.

Fynd av makrocytär anemi med S-kobalaminer inom referensintervallet kan inge misstanke om primär blodsjukdom (myelodysplastiskt syndrom, tidig leukemi). P-totalhomocystein och S-metylmalonat finns i höga koncentrationer vid makrocytär anemi beroende på B₁₂-brist. I avsaknad av dessa metabolitmätningar kan man behandla patienter med makrocytär anemi trots normala S-kobalaminer med stora doser B₁₂ och följa eventuell hematologisk återhämtning (sjunkande transferrinmättnad inom 12–24 timmar, retikulocytiskris efter 5–7 dygn) som definitivt bevis för klinisk B₁₂-brist.

De refererade fallen visar emellertid värdet av att påvisa autoantikroppar mot intrinsic factor, dels för att indikera förekomst av autoimmun gastrit, dels för att upptäcka en analytisk interferens som kan orsaka falskt normala mätvärden för S-kobalaminer hos patienter med B₁₂-brist.

Herman Nilsson-Ehle

docent, sektionen för hematologi och koagulation, Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

1. Carmel R, et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Education book, American Society of Hematology 2003. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003;62-81.

2. Devalia V. Diagnosing vitamin B-12 deficiency on the basis of serum B12 assay. BMJ. 2006;333:385-6.

3. Hamilton MS, et al. Possible cause of false normal B-12 assays. BMJ. 2006;333:654-5.

4. Whittingham S, et al. Autoimmune gastritis: historical antecedents, outstanding discoveries, and unresolved problems. Int Rev Immunol. 2005;24(1-2):1-29.

5. Andres E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004;171(3):251-9.

Blandat resultat av stamcells försök mot parkinson

Stamcellstransplantation har vid försök på råttor visat sig vara mycket effektivt mot Parkinsons sjukdom, men oro finns för att behandlingen kan leda till malignitet. Det visar en amerikansk studie som presenteras i Nature Medicine.

Grundprincipen för stamcellstransplantation vid Parkinsons sjukdom är att spruta in dopaminerga neuron som kan ersätta de dopaminproducerande cellerna i substantia nigra som skadats eller dött och som alltså orsakar parkinson. Men problemet har varit att det råder brist på neuron. Forskarna har lyckats odla dopaminerga neuron genom att använda sig av gliaceller, som har stödjande funktion. Gliacellerna har man fått fram från aborterade foster. De framodlade dopaminerga cellerna har planterats kirurgiskt till råttor med parkinsonsymtom. Resultatet var mycket gott; djuren återhämtade sig i princip helt och var i det närmaste symtomfria efter ingreppet. Men det visade sig att det i varje celltransplantat även fanns odifferentierade celler som inte var utvecklade neuron och som forskarna befärar skulle kunna utvecklas till maligna celler. Inget av försöksdjuren hann dock drabbas av cancer. De avlivades efter försöken, varefter hjärnan studerades.

Vid sidan av cellterapi mot parkinson pågår inom såväl akademi som kommersiella företag försök med genterapi. Häromveckan meddelade det amerikanska bioteknikföretaget Neurologix positiva resultat med genterapi där ett ofarligt virus som bär på en gen vilken är central vid dopaminproduktion gavs till parkinsonpatienter.

Anders Hansen

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