

Femton års uppföljning av en randomiserad studie av screening för prostatacancer i primärvården

II Allmän screening för prostatacancer har diskuterats sedan mitten av 1980-talet när det blev möjligt att avbilda prostatan med ultraljud. När användningen av prostataspecifikt antigen (PSA) som blodprov och markör för tidig upptäckt av prostatacancer spreds allt mer i mitten av 1990-talet blev diskussionerna allt hetare. Ännu har dock ingen randomiserad studie entydigt visat på att screening minskar dödligheten i prostatacancer. De stora studier som behövs för att avgöra frågan pågår i USA, Kanada och Europa men är ännu inte slutförda. Studierna har svagheter då screeningmetoderna har ändrats under tiden, anslutningen på många ställen varit liten och uppföljningen delvis varit problematisk och ofullständig.

Redan 1987 startade man en randomiserad pilotstudie i primärvården i Norrköping för att studera kliniska, organisatoriska, ekonomiska och psykosociala effekter av prostatacancerscreening. Att undersöka en eventuell effekt på cancerdödlighet var inte efterfrågat. Bland samtliga 9 026 män i åldern 50–69 år i centrala Norrköping utvaldes slumpmässigt 1 494 som inbjöds till häl-

sokkontroll. Resterande 7 532 bildade en kontrollgrupp. När studien påbörjades var rektalpalpation den enda etablerade diagnostiska metoden. Först vid tredje screeningronden 1993 ansågs PSA vara tillräckligt utvärderat för att kunna inkluderas i screeningen.

Andelen av de inbjudna som fullföljde undersökningen var i alla omgångar stor och varierade mellan 70 och 78 procent. Undersökningssättet accepterades väl av männen, och screeningen kunde organiseras till en rimlig kostnad. Totalt upptäcktes fram till 1999 85 prostata-tumörer (5,7 procent) i den screenade gruppen. Cirka hälften diagnostiserades i samband med screeningen, hälften upptäcktes i intervallen mellan screeningundersökningarna. I kontrollgruppen registrerades under samma period 292 (3,8 procent) prostatatumörer. Andelen män med lokaliserade, inte spridda tumörer tillgängliga för kurativ behandling var signifikant större i den screenade gruppen än bland kontrollerarna.

Femton år efter att studien påbörjades har de kliniska konsekvenserna av screeningprogrammet utvärderats. Tack vare

det regionala befolkningsbaserade prostatacancerregistret, som etablerades samtidigt med starten av screeningstudien, kunde den stadiespecifika inciden- sen, cancerterapi och överlevnaden i båda grupper dokumenteras och utvärderas fram till mars 2003.

Slutsatsen av studien är att en kontrollerad screeningstudie för prostatacancer kan genomföras i primärvården över lång tid och att en utvidgad befolkningsbaserad registrering av alla prostatacancerfall är en fundamental förutsättning för utvärderingen av programmet. Resultatets giltighet försvagas genom att screeningmetoden ändras när den anpassas till de vetenskapliga framstegen och nya kliniska rutiner.

Gabriel Sandblom

gabriel.sandblom@surgsci.uu.se

Eberhard Varenhorst

Sandblom G, et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol.* 2004;46(6): 717-23; discussion 724.

Kardiovaskulära riskfaktorer påverkas av behandling med moderna läkemedel mot insulinresistens

II Sedan ca 5 år har vi i Sverige tillgång till en behandlingsprincip mot typ 2-diabetes som via aktivering av kärnreceptorn PPAR(Peroxisome proliferator-activated receptor)-gamma leder till ökad insulinkänslighet och förbättrad blodsockerkontroll. De registrerade läkemedlen är i dagsläget två, rosiglitazon respektive pioglitazon, och de tillhör klassen tiazolidindioner.

Det har föreslagits att pioglitazon inte bara aktiverar receptorsubtypen gamma inom PPAR-gruppen utan också har en svag agonistisk effekt på PPAR-alfa. Detta skulle kunna påverka blodlipiderna gynnsamt, eftersom PPAR-alfa anses stimulera upptaget av triglycerider/fettsyror från blodbanan till lever och muskulatur. PPAR-gamma, å andra sidan, anses verka i huvudsak i fettväven där utmognaden av fettceller, framförallt i underhudsfettet, stimuleras vilket sekundärt kan leda till ökad insulinkänslighet.

I en metaanalys genomförd av Elaine Chiquette och medarbetare värderas behandlingseffekterna av pioglitazon och

rosiglitazon med avseende på kardiovaskulära riskmarkörer. Denna frågeställning är förstuds av stor klinisk relevans, eftersom aterosklerotiska manifestationer, dvs koronarsjukdom, stroke och benartärsjukdom, står för huvuddelen av morbiditet och mortalitet associerad med typ 2-diabetes. I analysen inkluderades 23 randomiserade, kontrollerade studier, i vilka utvärderades effekter av rosiglitazon (4–8 mg/dygn) respektive pioglitazon (30–45 mg/dygn) som mono- eller kombinationsterapi under minst 12 veckor.

Sammanfattningsvis fann man att de bägge preparaten hade likartade effekter på långsiktig glukoskontroll (med en HbA_{1c}-sänkning på 1–1,5 procentenheter) och på vikt (ökning med ca 3 kg). Däremot förelåg skillnader i effekterna på blodlipider. Pioglitazon sänkte S-triglycerider sammantaget med 0,45 mmol/l och höjde HDL-kolesterol med 0,12 mmol/l, men gav inga förändringar i LDL- eller totalt kolesterol. Rosiglitazon gav ingen effekt på triglycerider,

men höjde såväl total-, HDL- som LDL-kolesterol (med 0,54, 0,07 respektive 0,39 mmol/l). Vad beträffar blodtryck var resultaten ofullständiga för pioglitazon, medan rosiglitazon inte gav någon nämnvärd påverkan.

Såväl rosiglitazon som pioglitazon har således en blodsockersänkande effekt som är jämförbar med den hos gängse orala diabetesläkemedel. Däremot tycks endast pioglitazon utöva en gynnsam effekt på den aterogena lipidprofil som föreligger vid typ 2-diabetes.

Resultaten från pågående utfallsstudier med dessa två läkemedel samt från studier med nya »dual PPAR agonists«, dvs kombinerad PPAR-gamma- och PPAR-alfastimulering, kommer förhoppningsvis att ge vägledning vid den framtida behandlingen av typ 2-diabetes och metabolt syndrom.

Jan W Eriksson

jan.eriksson@medicin.umu.se

Chiquette E, et al. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2097-104.