

Läkemedel som interagerar med warfarin dubblar blodningsrisken

Användningen av warfarin har ökat stadigt de senaste decennierna, och indikationerna för antikoagulantibehandling har blivit allt bredare. Warfarin ger ett effektivt skydd mot trombos, men samtidigt medför behandlingen en risk för allvarliga blödningsbiverkningar, och warfarin är det enskilda läkemedel som orsakar flest dödliga biverkningar både i Sverige och globalt.

Beslutet att sätta in warfarin baseras därför på en avvägning mellan å ena sidan risken för trombos och å andra sidan risken för blödningskomplikationer. Denna avvägning försvåras dock av att blödningsrisken vid warfarinbehandling är ofullständigt känd. Blödningsdata från randomiserade studier ger sannolikt en underskattning av risken, eftersom patienterna i dessa studier ofta följts upp mer noggrant än vad som är möjligt i klinisk praxis. Spontanrapporteringarna till Läkemedelsverket ger inte heller någon ledning, eftersom färre än en av tio allvarliga blödningar anmäls.

För att förbättra kunskapsläget genomförde vi en prospektiv, naturalistisk multicenterstudie av risken för allvarliga blödningar hos svenska warfarinbehandlade patienter inom ramen för

WARG-studien, som pågick 2001–2005. Sammanlagt inkluderades 1 523 patienter i samband med att de påbörjade sin första warfarinbehandling, varefter de följdes under i genomsnitt tio månader.

Patienternas medianålder var 66 år, och de flesta sköttes vid specialiserade antikoagulationsmottagningar. I denna patientkohort var den årliga risken att drabbas av allvarlig blödning 2,3 procent (95 procents konfidensintervall 1,4–3,1), en relativt låg risk jämfört med vad som setts i många tidigare observationsstudier.

Allvarlig blödning definierades enligt WHO:s kriterier för allvarlig läkemedelsbiverkan, dvs som orsakar sjukhusinläggning eller förlängd sjukhusvistelse eller som leder till död eller bestående men. Denna jämförelsevis stränga definition kan givetvis ha bidragit till att hålla nere den uppskattade blödningsfrekvensen. Resultaten antyder ändå att patientsäkerheten vid antikoagulantibehandling är väl tillgodosedd i svensk sjukvård.

För att underlätta riskbedömningen hos enskilda patienter undersökte vi också vilka faktorer som påverkar blödningsrisken i en multivariatanalys. Vi fann att

»Resultaten antyder ändå att patientsäkerheten vid antikoagulantibehandling är väl tillgodosedd i svensk sjukvård.«

risken för allvarliga blödningar fördubblas då patienten behandlas med läkemedel som interagerar med warfarin och att män har en nästan tre gånger högre blödningsrisk än kvinnor.

Sambandet mellan interagerande läkemedel och blödning kan innebära att risk-nyttakalkylen ser annorlunda ut hos patienter med sådana läkemedel och att man sannolikt bör vara mer restriktiv med warfarinbehandling hos dessa.

Könsskillnaden är ett mer oväntat fynd, eftersom flera tidigare studier tvärtom visat en överrisk hos kvinnor. Så länge en mekanistisk förklaringsmodell saknas bör man tolka sambandet med stor försiktighet.

Jonatan Lindh
specialistläkare,

avdelningen för klinisk farmakologi,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Lindh JD, et al. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis*. E-pub ahead of print 2007 May 20.

För tidig födsel kan öka risken för typ 2-diabetes och hypertoni

Under senare år har man kunnat påvisa att fosterperioden och barndomen har central betydelse för uppkomsten av typ 2-diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar.

Mycket för tidigt födda (födelsevikt under 1,5 kg) startar sitt liv under speciellt ogynnsamma förhållanden, oftast i intensivvård, som kan vara veckor eller månader. Vården har utvecklats väsentligt under de senaste årtiondena. Denna förbättring har resulterat i ett ökande antal vuxna som fötts mycket för tidigt. Frågan om deras hälsa i vuxen ålder har därför blivit aktuell.

I forskningsprojektet (Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults) är syftet att klarlägga hur hälsoparametrar hos unga vuxna, deras psykologiska profil och deras sociala relationer påverkas av att de fötts mycket för tidigt. Inom ramen för projektet genomgick 338 18–27-



Foto: Mark Thomas/Science Photo Library

Individer som fötts mycket för tidigt bör i vuxen ålder uppmuntras till hälsosamma levnadsvanor. Om ingen intervention görs finns risk för typ 2-diabetes.

åringar en sockerbelastningsundersökning och blodtrycksmätning.

Resultaten av undersökningen visade att individer födda mycket för tidigt hade signifikant högre glukos- och insulin-koncentrationer än personer som

fötts efter fullgången graviditet. Inom denna grupp var även det systoliska blodtrycket 4,8 mm Hg högre. Kroppskonstitution, motionsvanor, familjens sjukdomar eller socioekonomiska skillnader kunde inte förklara dessa fynd.

Nu påvisas för första gången sambandet mellan att födas mycket för tidigt och blodsockernivån i vuxen ålder. Våra fynd kan tyda på en högre risk för typ 2-diabetes eller hypertoni senare i livet om ingen intervention görs. Individer födda mycket för tidigt borde därför uppmuntras till hälsosamma levnadsvanor rörande kost och motion.

Petteri Hovi
pediatriker, Folkhälsoinstitutet,
Helsingfors

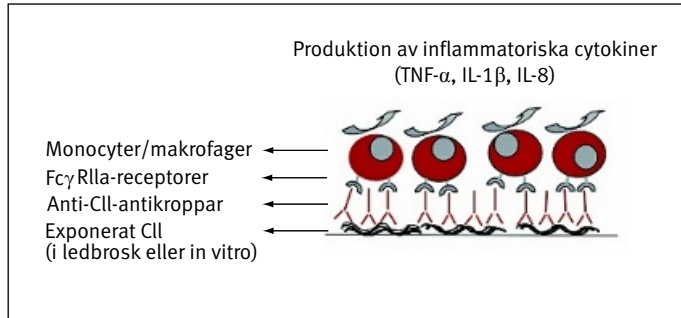
Hovi P, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*. 2007;356:2053-63.

Kollagenantikroppar och akut insjuknande i RA

Mellan 3 och 27 procent av patienter med reumatoid artrit (RA) har cirkulerande antikroppar mot nativt icke-denaturerat kollagen typ II (anti-CII respektive CII). Patienter med anti-CII har högre CRP och SR än patienter utan sådana antikroppar, och antikropps nivåerna korrelerar med nivåerna av de inflammatoriska cytokinerna tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α) och interleukin (IL)-6 [J Rheumatol. 2000;27:575-81]. Det normala ledbrösket är täckt av ett tunt lager av små proteiner/proteoglykaner. Kaninförsök har visat att detta lager övergående försvinner i samband med akut ledinflammation och att ledbrösket då under en tid är exponerat för antikroppar som kan binda CII i ledbrösket [J Rheumatol 1994;21: 1731-3].

Vår hypotes är att immunkomplex (IC)-innehållande CII och anti-CII skulle kunna bildas i ledbrösket i samband med att brosket blottläggs vid akut inflammation och att sådana IC skulle kunna inducera bildning av proinflammatoriska cytokiner. Inom ramen för våra studier av IC-reglerad cytokinproduktion utvecklade vi en in vitro-modell innehållande humant CII och anti-CII från RA-patienter. Modellen återspeglar den hypotetiska situationen i ledbrösket, där mononukleära celler i ledvätskan interagerar med kollageninnehållande IC i fast fas [1].

I en första studie har vi visat att sådana IC inducerar bildning av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- α , IL-1 β och IL-8. Cytokinproduktionen, som är korrelerad med nivån av anti-CII i serum, produceras av CD14-positiva monocyter och är beroende av den aktiverande Fc-receptorn Fc γ RIIa, även om vi inte kan



Schematisk figur som visar vad som kan tänkas ske i ledbrösk hos patienter med höga nivåer av antikroppar mot ledkollagen. Denna situation återskapas i vår experimentella in vitro-modell.

utesluta att Fc γ RIII-receptorn kan ha betydelse vid stimulering av inflammatoriska makrofager. Fc γ RIIa-receptorn återfinns bara hos människa och högre primater, och dess betydelse kan därför inte studeras i konventionella djurförsöksmodeller.

I ett uppföljningsarbete studerade vi en prospektivt följd kohort med 274 tidiga RA-patienter under en uppföljningstid av 1-5 år [2]. Jämfört med en frisk kontrollgrupp hade en något högre procentandel RA-patienter anti-CII (8,8 vs 5 procent, en icke-signifikant skillnad). Hos patienterna kunde vi dock påvisa en liten subgrupp (9/274; 3,3 procent) med mycket höga nivåer av anti-CII, klart skild från de normalfördelade populationerna (friska respektive övriga RA-patienter). Enbart serum från dessa distinkt avgränsade nyinsjuknade patienter med mycket höga nivåer av anti-CII-bildade immunkomplex med cytokinin-inducerande förmåga. Anti-CII-nivåerna sjönk under uppföljningstiden hos dessa patienter, parallellt med cytokinininduktion av motsvarande immunkomplex och CRP- och SR-nivåer vid motsvarande tidpunkter.

Patienter med anti-CII hade signifi-

kant högre CRP (P<0,001) och SR (P<0,05) vid insjuknandet än övriga patienter, men denna skillnad försvann redan efter tre månader.

Nyinsjuknade RA-patienter med höga anti-CII-nivåer har en specifik fenotyp, kännetecknad av kraftigare akut men övergående inflammation än övriga RA-patienter. Denna inflammation drivs av monocyter/makrofager, stimulerade av anti-CII-innehållande IC i ledbrösket. Då denna inflammation är övergående utgör påvisande av anti-CII i samband med insjuknandet en prognostiskt gynnsam markör.

Johan Rönnelid

med dr, enheten för klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

3. Mullazehi M, et al. Surface-bound anti-type II collagen containing immune complexes induce production of TNF- α , IL-1 β and IL-8 from peripheral blood monocytes via Fc γ RIIa. A potential patho-physiological mechanism for humoral anti-collagen type II immunity in RA. Arthritis Rheum. 2006;54:1759-71.

4. Mullazehi M, et al. High anti-collagen type II antibody levels and induction of pro-inflammatory cytokines by anti-collagen antibody containing immune complexes in vitro characterize a distinct RA phenotype associated with acute inflammation at the time of disease onset. Ann Rheum Dis. Epub ahead of print 2006 Oct 13.

BMJ analyserar behandling för våldtagna

BMJ Globalt löper varje kvinna 20 procent risk att någon gång under sitt liv bli utsatt för ett våldtäktsförsök eller en fullbordad våldtäkt. Det skriver BMJ, som har gått igenom behandlingsmetoder för våldtagna.

Tidskriften konstaterar att förövaren ofta är någon som står offret nära. Det är vanligt att offret söker vård, men ofta uppges inte vid vårdbesöket att offret faktiskt varit utsatt för en våldtäkt.

Enligt en refererad brittisk studie är det endast 20 procent av våldtagna som

anmäler brottet till polisen. För sjukvården ingår bl a screening och prevention för sexuellt överförda infektioner som HIV, klamydia och gonorré samt medicin mot önskad graviditet i den akuta behandlingen. Därtill krävs psykosocial uppföljning.

Majoriteten av alla våldtäktsoffer upplever psykiska symtom i efterförloppet, men det vanligaste är att dessa klingar av även om det kan ta tid, skriver tidskriften. För en minoritet av de våldtagna leder händelsen till ett så pass stort och handikappande psykologiskt trau-

»I det omedelbara efterförloppet kan psykologisk sk debriefing dock vara något man bör undvika ...»

ma att specialistvård krävs. I det omedelbara efterförloppet kan psykologisk sk debriefing dock vara något man bör undvika, skriver BMJ och refererar till randomiserade studier över våldtagna där debriefing faktiskt gjort mer skada än nytta.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;334:1154-8.

Psykisk och fysisk tortyr ger samma lidande

Psykisk tortyr, såsom inhumant bemötande under fångenskap, kan medföra lika svåra psykologiska effekter, även på lång sikt, som fysisk tortyr. Dessa rön har relevans i det svenska asyl- och flyktingmottagandet.

Ämnet är internationellt angeläget mot bakgrund av Amnestys årsrapport om våld och misshandel i 104 av världens länder [1]. Dock är prevalensen av rapporterad tortyr i olika studier svår att jämföra, eftersom definitionen av tortyr varierar liksom studiepopulationen och mätmetoderna.

Basoglu och medarbetare [2] genomförde en semistrukturerad intervjustudie bland 279 huvudsakligen manliga tortyröverlevande från kriget i det forna Jugoslavien. Rönen ökar den teoretiska ramen kring prediktorer för psykologiska effekter av fysisk och psykisk tortyr.

Det är en tvärsnittsstudie med ett populationsbaserat urval som genomfördes genom länkat urval på huvudsakligen fyra olika ställen i landet. Tre fjärdedelar hade någon gång under livet haft posttraumatiskt stressyndrom (PTSD), och 55,7 procent hade pågående PTSD. Komorbiditeten för PTSD och depression var 29,7 procent.

Den fysiska eller psykiska tortyren var speciellt smärtsam vid upplevd oförmåga att kontrollera situationen. Dessutom hade den kumulativa effekten av olika typer av tortyr betydelse. Författarna drar slutsatsen att grymma, inhumana och kränkande bemötanden är psykisk

tortyr och ska liksom fysisk tortyr förbjudas genom internationell lag. Resultaten har viktiga implikationer för hur vi bemöter och behandlar tortyröverlevande i vårt asyl- och flyktingmottagande.

Fynden stödjer tidigare forskning och är i linje med social inlärningsteori, där kränkande behandling bygger på att den som utsätts för tortyr ska uppleva total brist på kontroll. Samtidigt visar djurförsök att om djur som utsätts för icke-kontrollerbar stress kan visa aggressivitet så reduceras effekten av stressens inverkan på djuret [3]. Emellertid klarar många en återhämtning, självläkning, men 60 procent av deltagarna utan erfarenhet av fysisk tortyr utvecklade PTSD och 45 procent hade pågående PTSD. Det finns behov av en bredare definition av tortyr som baseras på vetenskap och empirisk evidens, skriver författarna. FN:s definition är bredare än t ex amerikanska försvarsdepartementets, som exkluderar psykisk tortyr.

Regressionsanalyserna i studien bygger på olika överväganden, men en viss försiktighet behöver ändå iaktas när det gäller generaliserbarheten av resultaten till annan kontext. Insamlingen av data genomfördes av 21 psykiatrer och psykologer via intervjuer under handledning, men reliabilitetsberäkningarna är sparsamt beskrivna. Det var en retrospektiv studie, i snitt 96 månader efter tortyren, varför minnessvårigheter kan ha påverkat svaren.

En doktorsavhandling [4] visar att den

direkta effekten av tortyr på flyktingars psykiska hälsa försvagas eller förstärks av postmigrationsfaktorer (jobb och sociala relationer). Kroniskt PTSD finns bland de diagnoser som enligt Psykiatriutredningen kan innebära behov av stöd enligt lagen om särskilt stöd (LSS) [5].

Vi behöver öka den teoretiska kunskapen om psykologiska effekter av såväl fysisk som psykisk tortyr bland asylsökande och flyktingar. Känslan av kontroll över sitt liv och att leva i trygghet från hot är bra flyktingpolitik. Genom ett bemötande i sjukvården som bygger på evidens skapas förutsättningar för att den drabbade får psykologisk distans till de smärtsamma minnena.

Solvig Ekblad

docent, Institutet för psykosocial medicin, Karolinska institutet, Stockholm

1. Amnesty International Report 2006. The state of the world's human rights. <http://www.amnesty.org/ailib/aireport/index.html>
2. Basoglu M, et al. Torture vs other cruel, inhuman, and degrading treatment. Is the distinction real or apparent? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:277-85.
3. Carlsson JM. Mental health and health-related quality of life in tortured refugees [dissertation]. Copenhagen: Research Department, Rehabilitation and Research Centre for Torture Victims, Copenhagen & Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen; 2005.
4. Weiss JM, et al. Attention of gastric lesions by psychological aspects of aggression in rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1976;90:252-9.
5. Ambition och ansvar. Nationell strategi för utveckling av samhällets insatser till personer med psykiska sjukdomar och funktionshinder. SOU 2006:100.

Watsons arvs massa sekvenserad

James Watson, som tillsammans med Francis Crick erhöill 1962 års Nobelpris i medicin för upptäckten av DNA-molekylen, har fått sin egen arvs massa sekvenserad. Det rapporterar News@nature i Nature.

Det är forskare i Houston som genomfört sekvenseringen, som nyligen överlämnades till Watson i form av en DVD-skiva. En bagatell kan tyckas, men faktum är att det finns flera intressanta aspekter kring sekvenseringen av Watsons arvs massa. Hela genomet har sekvenserats på mindre än två månader och till en kostnad under en miljon dollar.

Sekvensering blir allt billigare och går allt snabbare att genomföra. När hela genomet sekvenserades för första gången kring millennieskiftet tog det 13 år och kostade 20 miljarder kronor. Idag

har kostnaden alltså sjunkit till mindre än en halv promille av detta.

Kapplöpningen fortsätter, stiftelsen X-price, som finansieras av bl a den brittiske miljardären Richard Branson, har utlovat ett pris på 70 miljoner kronor till de forskare som kan lyckas sekvensera tio mänskliga genom på 100 dagar.

Vad som för övrigt är intressant, och som belyser dilemman med genetisk kunskap, är att Watson uttryckligen sagt att han inte är intresserad av att veta om han bär på en gen som ökar risken för Alzheimers sjukdom. Den numera 79-åriga forskarens mormor led av sjukdomen, och Watson uppger att då Alzheimer inte kan botas vill han inte känna till om han löper risk att drabbas. Watson är en av de yngsta medicinpristagarna – han mottog priset som 34-åring. De rön



Arvs massa på DVD. Sekvenseringen tog en knapp månad och kostade mindre än en miljon dollar.

Foto: Jerry Mason/Science Photo Library

som ledde till upptäckten av DNA-molekylen och som belönades av Nobelstiftelsen gjorde Watson och Crick år 1953, då Watson var 26 år gammal.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

News@nature. doi: 10.1038/news070528-10