

Långtidsprevention med ASA – osäkert läge om dos och tid

Miljontals patienter behandlas med acetylsalicylsyra (ASA) år efter år för primär eller sekundär prevention av hjärt-kärlsjukdomar på basen av åderförkalkning. Allt fler av dessa patienter blir äldre, men endast en liten andel äldre har deltagit i tidigare studier. I två aktuella studier [1, 3] ifrågasätts dos av ASA respektive duration av behandlingen.

I Sverige ges ASA oftast i dosen 75 mg/dygn som underhållsdos. I USA använder 60 procent av läkarna lågdos ASA (81 mg/dygn) och 35 procent använder högdos (325 mg/dygn). De patienter som får underhållsbehandling med ASA får ofta denna behandling resten av livet. Det saknas konsensus om vilken dos av ASA som är optimal och under hur lång tid man ska behandla med ASA.

I en systematisk översikt av studier som jämfört effekten av olika doser av ASA visar Campbell och medarbetare att ökad dos av ASA ökar risken för biverkningar men ger inte bättre skydd [1].

Enligt en studie efter TIA eller lindrig stroke är effekten av ASA i dosen 30 mg/dygn inte sämre än i dosen 283 mg/dygn [2]. För närvarande finns det bäst stöd för att ge 75 mg/dygn som underhållsbehandling. Ännu högre dos, t ex 160 mg eller 320 mg/dygn, ger inte bättre effekt.

ASA är inte riskfritt, inte ens i lågdos. Även lågdos ASA kan ge gastrointestinala blödningar. Andra biverkningar är ökad risk för hjärnblödning, njursvikt, eventuellt minskad effekt vid behandling av hjärtsvikt m m. ASA kan också

minska nyttan av ACE-hämmare vid hjärtsviktsbehandling.

Under hur lång tid ska man då behandla en patient med ASA efter en akut hjärt-kärlhändelse? För närvarande är praxis att ge ASA-behandling tills vidare, kanske för resten av livet. Man sätter ogärna ut ASA-behandling, eftersom den optimala behandlingens duration är okänd [3]. Det saknas dock övertygande bevis för att långtidsbehandling med ASA minskar mortaliteten.

Det har framförts att man kan sätta ut ASA cirka sex veckor efter en akut hjärt-kärlhändelse, t ex akut hjärtinfarkt eller ischemisk stroke [3]. Det behövs studier som jämför nyttan av några veckors ASA-behandling med tillsvidarebehandling, men det är inte sannolikt att man kan generera resurser för att bedriva sådana stora studier med ASA. De flesta riktlinjer rekommenderar långtidsbehandling med ASA, men det vetenskapliga underlaget är inte övertygande.

Md Shahidul Islam

docent, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

1. Campbell CL, et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*. 2007;297:2018-24.
2. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1991;325:1261-6.
3. Cleland JG. Chronic aspirin therapy for the prevention of cardiovascular events: a waste of time, or worse? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:234-5.

Obligatorisk HBV-vaccination föreslås

Hepatit B bör införas i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige. Det menar en grupp forskare från ett flertal länder, bland dessa Ola Weiland, professor i infektionssjukdomar vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, i en artikel presenterad i tidskriften *Lancet Infectious Diseases*.

Hepatit B orsakar globalt i storleksordningen en halv till en miljon dödsfall per år, och WHO rekommenderar sedan mitten av 1990-talet att samtliga länder bör inkludera hepatit B i det allmänna vaccinationsprogrammet.

Ett antal europeiska länder, däribland Sverige, Danmark, Storbritannien och Holland, har valt att inte följa detta och

vaccinerar i stället endast individer i riskzonen för sjukdomen. Visserligen är förekomsten av hepatit B mycket låg i dessa länder, men det finns trots det anledning för nämnda länder att ompröva sitt beslut, skriver författarna.

Anledningen till det är att faktorer som ökat resande och ökad invandring leder till att risken för hepatit B ökat. På lång sikt är universell vaccination det enda sättet att begränsa sjukdomens konsekvenser, konstaterar författarna.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet Infect Dis. 2007;7:410-9.

Folat minskar risken för stroke

Folatillskott minskar risken för stroke. Det visar en metaanalys som presenteras i *Lancet*. Det är forskare från USA och Kina som slagit samman ett antal studier över folatillskott. Åtta av dessa hade stroke som effektmått. Totalt omfattar de åtta studierna närmare 17 000 personer. Det sammanlagda resultatet visar att patienter som behandlades med folat i minst 36 månader minskade risken att drabbas av stroke med 18 procent. Resultaten är signifikanta, och riskminskningen var kraftigast bland individer som inte haft stroke tidigare.

Orsakerna till riskminskningen är ofullständigt kända, men ökade halter av folat leder till sänkning av halterna av homocystein, vars roll i utvecklingen av kardio- och cerebrovaskulär sjukdom diskuterades redan på 1960-talet efter forskning kring ämnets roll i utvecklingen av ateroskleros. Därefter har homocysteinsänkande behandling varit omdebatterad, och de studier som presenterats har pekat på olika håll, inte minst när det gäller de skyddande effekterna mot kardiovaskulär sjukdom.

Författarna konstaterar att de nu presenterade resultaten kring folatillskott som strokeskydd var överraskande positiva, men man flaggar också för att det generellt finns en mängd begränsningar i metastudier, såsom att studierna till sin natur är retrospektiva och att det sällan är möjligt att justera för individuella variabler. Författarna konstaterar också att den skyddande effekten av folat förefaller vara betydligt starkare för stroke än för kardiovaskulär sjukdom. Orsaken till detta är inte känd, men en möjlig förklaring skulle kunna vara att kardiovaskulär sjukdom i större utsträckning omfattar större blodkärl än stroke och att folat/homocystein påverkar utvecklingen av ateroskleros i främst mindre kärl.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2007;369:1876-82.

»Hepatit B bör införas i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige. Det menar en grupp forskare från ett flertal länder, bland dessa Ola Weiland ...«

Folsyraberikning angelägen för riskgrupper

Flera länder har genomfört tvingande berikning av cerealieprodukter med folsyra, t ex USA sedan januari 1998 och Kanada sedan november 1998, för att om möjligt reducera uppkomsten av neuralrördefekter under den tidiga fosterutvecklingen.

Redan 2004 kunde USA redovisa en 20-procentig minskning av fallen av neuralrördefekter och en 32-procentig minskning av förhöjda maternella alfa-proteinvärden i serum. Costa Rica har rapporterat en 74-procentig minskning av fallen av neuralrördefekter sedan berikning infördes.

Kanadas berikningsprogram uppskattas öka intaget av folsyra med 0,15 mg per dag och person. Studien redovisar alla levande, dödfödda och aborterade barn med diagnosen neuralrördefekt under perioden 1993 till 2002 från sju provinser bland totalt 1 909 741 födselar. När berikningen genomförts till fullo sjönk prevalensen av neuralrördefekter från 1,58 per 1 000 till 0,86 per 1 000, dvs en total minskning med 46 procent (95 percents konfidensintervall 40–51). Minsk-



Genom att identifiera och behandla riskgrupper med folsyra – före konceptionen och under den första trimestern – minskar man risken för fostermissbildningar.

Foto: Science Photo Library

ningen var störst i de områden som tidigare visat störst risk.

I Sverige är det genomsnittliga beräknade folatintaget från kosten relativt lågt, för vuxna kvinnor 0,195 mg/dag (Statens livsmedelsverk, 1994), att jäm-

föra med rekommenderat dagligt intag (RDI) 0,3–0,4 mg/dag. Den allra största delen av kostens folater är komplexfolater, som måste reduceras till monofolatform av ett zinkberoende enzym i övre tunntarmens yta innan upptag kan ske i mukosacellerna. Folsyra är den enkla folatformen som kan tas upp både aktivt och via passiv diffusion, oberoende av enzymaktivitet och mukosans utseende.

Dåliga kostvanor, alkoholproblem, here-ditära enzymdefekter (MTHFR C677T), mukosaskador, t ex glutenintolerans, och behandling med antiepileptika är de vanligaste orsakerna till folatbrist.

Det är ytterst angeläget att identifiera och adekvat behandla dessa riskgrupper med folsyra före konceptionen och under den första trimestern för att minska risken för fostermissbildningar.

Sten Jameson

docent, f d överläkare, Uppsala

De Wals P, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med.* 2007;357:135–42.

Folsyratillskott minskar risken för läpp-, käk- och gomspalt

Folsyrabrist är känt för att ge ansiktsspalter på gnagare. Studier på människa har emellertid givit motsägelsefulla resultat. Frågan har emellertid väckts och är relevant i länder där tillsättning av folsyra till födoämnen inte är tillåten. Norge är ett sådant land, och i en studie av barn födda 1996–2001 har man studerat sambandet mellan läpp-, käk- och gomspalt och folsyrintaget.

3 000 kvinnor födde barn den aktuella tiden, och 676 av dessa barn hade någon form av spaltmissbildning som opererades; 88 procent av dessa deltog i studien. Av mödrarna som födde barn utan spalt valdes randomiserat 1 022, och av dessa deltog 76 procent i studien. Data insamlades via ett frågeformulär, där kvinnorna utfrågades om sin diet under de första tre månaderna av graviditeten.

Folsyrintaget bedömdes för en tremånadersperiod, månaden före sista menstruation och de första två månaderna under graviditeten.

I resultaten fann man att ett folsyratillskott överstigande 400 mikrogram per dag var associerat med minskad risk för läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.



En diet som är rik på grönsaker och frukt, liksom multivitaminpreparat, kan ha en skyddande effekt mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Foto: Science Photo Library

Något skydd mot isolerad gomspalt fann man inte.

Man skriver också att multivitaminpreparat och en diet som är rik på grön-

saker och frukter kan ha en skyddande effekt mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Effekten här är dock svagare. Man uppskattar att 22 procent av fallen av läpp-käkspalt med eller utan gomspalt skulle kunna förhindras om gravida kvinnor tog 400 mikrogram folsyra per dag under den tidiga graviditeten.

Detta är en mycket intressant studie som är väl värd att beakta. Folsyra kan användas profylaktiskt under graviditet vid förhöjd risk för neuralrördefekter.

Folsyrans effekt som profylax mot läpp-, käk- och gomspalter har varit omdiskuterad, men denna studie ger gott belägg för att folsyra väl kan rekommenderas profylaktiskt under tidig graviditet som skydd mot läpp-käkspalt med eller utan gomspalt.

Ola Larson

överläkare, docent,
kliniken för rekonstruktiv
plastikkirurgi,
Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Wilcox AJ, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 2007;334:464–7.