

Flutikason bättre än montelukast vid underhållsterapi av lindrig astma

Den rekommenderade initiala läkemedelsbehandlingen vid astma är inhalationssteroider [http://ginasthma.com]. Då behandlingseffekt uppnåtts är det viktigt att trappa ned till lägsta underhållsdos för att minska biverkningar. De flesta nedtrappningsstudier har gjorts på patienter med medelsvår och svår astma. Det har varit önskvärt att studera alternativ till inhalationssteroider, t ex leukotrienantagonister, som är enkla att ta som peroral behandling en gång dagligen och som har en annan biverkningsprofil, vilket skulle kunna medföra större följsamhet till rekommenderad behandling. Detta har varit aktuellt framför allt i USA, där behandling med inhalationssteroider har svårt att bli allmänt etablerad på grund av en allmän steroidfobi.

Nyligen publicerades i New England Journal of Medicine [1] en studie på 500 patienter med lindrig astma, vilka var välkontrollerade på 100 µg flutikason (Flutide) morgon och kväll. I en randomiserad, dubbelblindkontrollerad studie på 16 veckor erhöll en tredjedel halva dosen, dvs 100 µg flutikason, i kombination med en långverkande β₂-stimulerare, 50 µg salmeterol (Serevent), till natten, en tredjedel erhöll 5 mg (barn) alternativt 10 mg (vuxna) montelukast (Singulair) till natten och en tredjedel kvarstod på oförändrad dos. Primär utfallsvariabel var tid till behandlingssvikt och sekundära utfallsvariabler var lungfunktion och symtom.

Behandlingssvikt förekom hos 20 procent av patienterna i båda grupperna som använde inhalationssteroider, medan den uppgick till 30 procent i montelukastgruppen. I alla grupperna berodde



Leukotrienantagonisten montelukast var inget alternativ till inhalationssteroider i de aktuella studierna.

Foto: Science Photo Library

behandlingssvikt främst på försämrad lungfunktion. Cirka 10 procent fler patienter var välkontrollerade med inhalationssteroider än med montelukast, men det var ingen signifikant skillnad vad gällde kliniska exacerbationer mellan grupperna. Författarna konkluderar att patienter som är välkontrollerade med inhalationssteroider (flutikason) morgon och kväll kan föras över till inhalationssteroid i kombination med en långverkande β₂-stimulerare en gång dagligen och att detta har fördelar framför behandling med leukotrienantagonist, även om också den ger god astmakontroll hos de flesta patienterna.

Studien är intressant eftersom den genomfördes av American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, som bestämde design, läkemedel och doser, och den stod således helt fri från påverkan från läkemedelsindustrin. Glaxo-SmithKline fick möjlighet att på förhand granska studien men hade ingen påverkan på design, uppläggning eller tolk-

ning av resultat. Motsvarande studie hos barn med identiskt upplägg och med samma resultat är nyligen publicerad [2].

I Sverige rekommenderar vi inte att leukotrienantagonister skall användas ensamt i stället för inhalationssteroider vid lindrig eller måttligt svår astma hos vuxna som behöver regelbunden behandling. Nyligen publicerade Läkemedsverket nya läkemedelsrekommendationer vid astma, och där finns leukotrienantagonister med på steg 3 som alternativ tilläggshandling till långverkande β₂-stimulerare och på steg 4 som tillägg till både inhalationssteroider och långverkande β₂-stimulerare [3]. Leukotrienantagonister har en tilläggsseffekt till inhalationssteroider motsvarande en dubbling av inhalationssteroiddosen [Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2): CD003133]. Inhalationssteroider är förstahandsläkemedel vid astma, och vid god behandlingseffekt kan ordinationen reduceras till inhalation en gång dagligen, medan leukotrienantagonister inte skall användas som singelterapi utan endast som tilläggshandling.

Lennart E Hansson

överläkare, VO Lung- och allergisjukdomar, Universitetssjukhuset i Lund

1. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med.* 2007;356:2027-39.
2. Sorkness CA, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1):64-72.
3. Farmakologisk behandling vid astma - Behandlingsrekommendation. Uppsala: Läkemedsverket; 2007;18 Suppl 1.

Grapefrukt ökar risken för bröstcancer

Att äta en grapefrukt om dagen leder till att risken för bröstcancer ökar med upp mot 30 procent. Det visar en studie från USA. Att höga halter av östrogen leder till ökad risk för bröstcancer är välkänt.

Grapefrukt innehåller ett ämne som inhiberar enzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Det är sedan tidigare känt att just CYP3A4 deltar i metabolismen av östrogen och att minskad aktivitet hos enzymet tenderar att leda till höjda halter av östrogen i blodet. Forskarnas tes

har således varit att grapefruktkonsumtion skulle kunna leda till ökad risk för bröstcancer på grund av ökade nivåer av östrogen.

Studien bygger på data från en kohort på 50 000 postmenopausala kvinnor från fem etniska grupper i södra Kalifornien och på Hawaii. Av dessa drabbades drygt 1 600 av bröstcancer. Det visade sig att bland de kvinnor som åt minst en kvarts grapefrukt om dagen var risken att drabbas av sjukdomen ökad med 30



Grapefrukt inhiberar enzymet CYP3A4, som deltar i östrogenmetabolismen.

Foto: Science Photo Library

procent. Författarna konstaterar att riskökningen för grapefruktkonsumenterna är i samma storlek som den är hos kvinnor som behandlas med östrogen.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Br J Cancer. doi: 10.1038/sj.bjc.6603880

Strikt perioperativ kontroll av blodsocker saknar evidens

Strikt reglering av blodsockervärdet till 6,1 mmol/l efter kirurgi kan förbättra prognosen [1] och har blivit praxis inom postoperativ intensivvård. Det finns dock ingen konsensus om hur tidigt behandlingen måste startas.

I en ny studie om blodsockerkontroll vid hjärtkirurgi fanns det ingen vinst i att redan perioperativt sänka blodsockervärdet till 4,4–5,6 mmol/l, jämfört med att starta kontrollen först vid ankomst till intensivvård [2]. Alla i behandlingsgruppen fick noggrann perioperativ blodsockerreglering med insulininfusion (målet var att hålla blodsockervärdet under 5,6 mmol/l), medan kontrollgruppen behandlades konventionellt (med målet att perioperativt hålla blodsockret på 8,3–11,1 mmol/l). Postoperativt erhöj båda grupper insulininfusion med samma strikta protokoll i 24 timmar.

Fördröjningen i insättande av noggrann behandling i kontrollgruppen blev således enbart ca 230 minuter, motsvarande operationstiden. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden mellan grupperna var en högre slaganfallsfrekvens i behandlingsgruppen (8 vs 1); emellertid diskuterar författarna även något ökad dödlighet (4 vs 0) i denna grupp.

Viktiga riskfaktorer för slaganfall, så-

som förekomst av hypertoni, klaffkirurgi och framför allt grad av kroppspulsåderns förkalkning (perioperativa slag-anfall är oftast av embolisk natur), ingick dock inte i riskanalysen.

Dessutom var incidensen av tidigare slaganfall/TIA något högre i behandlingsgruppen (11 vs 7 procent), samtidigt som förekomsten av flera dödsfall i behandlingsgruppen sannolikt avspeglar en slumpartad effekt till följd av en liten patientpopulation kombinerad med låg mortalitet.

Det är därför orimligt att dra någon större slutsats om orsaken till döds- eller slaganfallsfrekvenserna i denna studie, men i ljuset av nuvarande evidens måste ändå akut strikt perioperativ blodsockerkontroll betraktas som experimentell behandling.

Doris Cunha Goncalves
överläkare, specialitetsansvarig
thoraxanestesi,
Hjärt- och lungdivisionen,
Universitetssjukhuset i Lund

1. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-61
2. Gandhi G, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(4):233-43.

Gen påverkar emotionella minnen

En gen som påverkar hur väl vi minns emotionellt laddade minnen har identifierats. Det är forskare från Schweiz som i en artikel i *Nature Neuroscience* lyfter fram genen ADRA2B, som spelar en roll i omsättningen av noradrenalin i hjärnan.

En särskild variant av genen leder till att bäraren minns emotionellt laddade händelser bättre än bärare av »normalvarianten« av genen. Varianten av ADRA2B som leder till att man minns emotionella minnen bättre finns hos 30 procent av alla vita.

Forskarna har identifierat genen med hjälp av bl a friska försökspersoner som fått titta på ett antal bilder, vissa av dem emotionellt laddade, exempelvis en skrattande familj eller en bild av en olycka. En stund efter att ha tittat på bilderna har de ombetts beskriva dem. Det visade sig då att bärare av genen var bättre på att beskriva just emotionellt lad-

dade bilder. För emotionellt neutrala bilder noterades ingen skillnad.

Försök har även gjorts med överlevande från folkmordet i Rwanda 1994, där bärare av genen kunde beskriva det ohyggliga händelseförloppet bättre i detalj än de som bar normalvarianten. För individer med afrikanskt ursprung är genen dock mer ovanlig och finns bara hos 12 procent.

Att noradrenalin kan påverka skapandet av minnen är känt sedan tidigare. ADRA2B kodar för en $\alpha 2b$ -adrenerg receptor, och den variant av ADRA2B som nu visat sig förstärka emotionellt laddade minnen leder sammantaget till ökad transmission av noradrenalin.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature Neurosci. doi: 10.1038/nn1945

Skelettet påverkar blodsocker och vikt

Skelettet kan påverka såväl produktionen av som känsligheten för insulin; detta enligt en studie presenterad i tidskriften *Cell*. Det är forskare från Columbiauniversitetet i USA som gjort upptäckten kring skelettets endokrina funktion vid försök på möss.

Osteoblasterna (vars huvudsakliga funktion är att stimulera till benuppyggnad) utsöndrar ett hormon, osteokalcin, och detta leder till ökad produktion av insulin genom inverkan på pankreas insulinproducerande betaceller.

Därtill stimulerar osteokalcin fettcellerna att släppa ut adiponektin, ett hormon som i sin tur leder till ökad insulinkänslighet. Forskarna bakom studien har tidigare arbetat med leptin, ett hormon som utsöndras från fettceller och som bl a kan påverka hunger- och mättadskänsla.

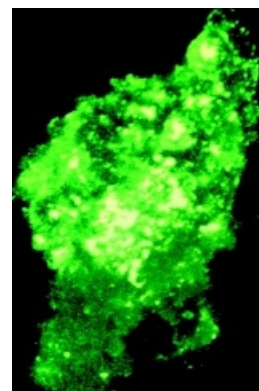
Leptin har även en effekt på benceller, och givet att det finns ett sätt för kroppens fettceller att påverka skelettet har författarna spekulerat över att det bör finnas en återkopplingsmekanism genom vilken skelettet i sin tur kan påverka kroppens fettceller.

Genom att analysera vilka gener som uttrycks i osteoblasterna har man således upptäckt att just osteokalcin tycks ha den funktionen.

Genetiskt modifierade möss med höga halter av osteokalcin tycks skyddade mot både hyperglykemi och övervikt, visar försöken vidare, något som givetvis gör rönen intressanta för forskning om diabetes och övervikt.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Cell. 2007;130:456-69.



Höga halter av osteokalcin, ett hormon som utsöndras från osteoblasterna, har i försök på möss visat sig skydda mot både hyperglykemi och övervikt. Bilden: ben med överväxt av osteokalcin.

Foto: Science Photo

Schemaifyllning ger svagt stöd för etiska beslut i kliniken

Daniel Sokol, brittisk etiklärare, argumenterar för att det i vissa fall är moraliskt acceptabelt att läkare bär sig bedrägligt åt mot patienter. Han har tillverkat en algoritm, bestående av ett sju-stegsflödesschema, tänkt som stöd för kliniker för att avgöra när man kan sätta sig över plikten att vara ärlig och för att användas i undervisning.

Som ett exempel på när bedrägligt förfarande kan anses godtagbart ger han en fallbeskrivning: En patient med rupturerat aortaaneurysm förs i hast till operation. På operationsbordet, just när den ångestfylld patienten skall sövas, frågar han anestesiologen: »Jag kommer väl att klara det?« Kan doktorn, som bedömer utgången som ytterst oviss, bedra patienten? frågar författaren. I flödesschemat som Sokol tillverkat är första frågan: »Är den tänkta handlingen bedräglig (deceptive)?« Med vetskapen att en del läkare inte skulle kalla det Sokol bedömer vara bedrägligt förfarande för bedrägeri utan t ex »hushållning med sanningen« menar Sokol att man skall svara ja också om man inte bedömer det vara en bedräglig handling, detta för att minska snedvridning på grund av bias.

Hur vällovlig än grundtanken är så uppstår här ett stort fel. Enligt Sokol uppstår bias om man inte uppfattar situationen likadant som han. Schemat är uppbyggt på grunden att autonomi för patienter och läkarplikt att tala sanning är viktigast i modern vård. Sanningssägande ses som en överordnad s k prima facie-plikt. Genom detta betraktas i schemat en anestesiolog (som inte kan ses ha egentlig vårdrelation till patienten) som ger

ett stödande svar uppträda bedrägligt. Om anestesiologen, som kort möter patienten (som rimligen av kirurgen fått veta att operation är hans enda möjlighet att överleva) svarar med statistiska uppgifter om överlevnadschanser ses han enligt Sokols schema inte handla bedrägligt. Detta visar på svagheter med att detaljgranska en variabel i en komplicerad mellanmänsklig situation.

I en ledare i Lancet för tio år sedan påpekas att de flesta dilemman av vilka medicinetiker närs kan lösas med grundläggande och över världen accepterade principer: att doktorer inte skall skada sina patienter, att de skall göra sitt bästa för patienterna och att de skall arbeta under tystnadsplikt. Med denna grund kan en doktor ta hand om en ångestfylld patient i en akutsituation utan att ett ögonblickligt sanningsutslungande ses ens som en rimlig skyldighet. Människors ärlighet är en samhällelig grund, men utan omdöme kan man i en komplicerad situation terrorisera med sanning.

Om man har svårt att berätta en sanning för en vän, därför att man inte tror att vännen är redo, är det svårt att tro att man kan hitta svar på om det är moraliskt rätt att undanhålla sanningen genom att fylla i ett sjupunktsschema. Inget talar för att ett sådant schema skulle vara till någon hjälp i vårdarbetet.

Reet Arman

fd överläkare i internmedicin, Uppsala

Sokol DK. Can deceiving patients be morally acceptable? BMJ. 2007;334:984-6.
The ethics industry. Lancet 1997; 350:897.

Gen bakom typ 1-diabetes funnen

Forskare från USA och Kanada har identifierat en gen som ökar risken för att bäraren ska drabbas av typ 1-diabetes; detta enligt en studie som presenteras i tidskriften Natures nätupplaga.

Genen i fråga går under namnet KIAA0350 och finns lokaliserad på kromosom nummer 16. Den har identifierats med hjälp av så kallad genome wide association – en teknik som bygger på analys av hur ett stort antal potentiella områden i hela arvsmassan skiljer sig mellan friska och sjuka individer. Förenklad går det till så att forskarna identifierar områden där arvsmassan skiljer sig mellan friska

och sjuka, varefter de går vidare och letar efter vilka gener som finns inom dessa områden.

Drygt 1 000 barn med typ 1-diabetes, en kontrollgrupp på 1 200 friska barn och en grupp på 1 000 föräldrar till de diabetesdrabbade barnen har ingått i studien. Författarna tror att KIAA0350 spelar en central roll i den autoimmuna destruktion av de insulinproducerande cellerna som sker i pankreas.

Exakt hur KIAA0350 påverkar förloppet är idag oklart, men det är känt att genen uttrycks bl a hos natural killer(NK)-

Kombination av SSRI och KBT gav inga fördelar

BMJ Kombinationen serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och kognitiv beteendeterapi (KBT) är inte bättre än enbart behandling med SSRI av depression hos ungdomar. Det visar en studie från Storbritannien som presenteras i BMJ.

Forskarna har utgått från 208 barn och ungdomar i åldrarna 11–17 år med vad som diagnostiserats som medelsvår eller svår depression. I gruppen ingick individer med bl a depressiv psykos och individer som bedömdes som suicidala. Samtliga studiedeltagare fick SSRI (fluoxetin): under den första veckan i dosen 10 mg, som sedan trappades upp till 20 mg. De studiedeltagare som inte svarat på denna dos fick ytterligare upptrappning till 40 eller i vissa fall 60 mg. Studien varade i tolv veckor.

Samtliga ingående individer fick vid sidan av SSRI-behandlingen vad författarna kallar »klinisk omvårdnad«, vilket bl a omfattade regelbundna möten med behandlande läkare. En grupp fick vid sidan av SSRI-behandlingen och den kliniska omvårdnaden även tillgång till KBT en gång per vecka i tolv veckor.

Resultaten visar att tankar på suicid och självskadeteende minskade hos samtliga studiedeltagare under behandlingen. Det förelåg dock ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan gruppen som fått SSRI och KBT och gruppen som bara fått SSRI. Liknande resultat noterades även vid en uppföljning 28 veckor efter att studien startat. I gruppen som fick KBT var det många som missade flera terapitillfällen, och författarna spekulerar över att detta kan ha påverkat resultatet.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

BMJ. 2007;335:142.

celler. Fler gener är dock inblandade i den autoimmuna destruktionen. Forskargruppen ska nu analysera vilken roll KIAA0350 spelar i detalj.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. doi: 10.1038/nature06010

Diagnostik av CVK-relaterad bakteriemi

Central venkateter (CVK) används ofta för tillförsel av läkemedel och vätska till svårt sjuka patienter. Materialet i katetern är ofta ganska vävnadsvänligt, vilket innebär att katetern kan sitta kvar i veckor till månader. Men att katetermaterialet är vävnadsvänligt innebär också ofta att bakterier binds till katetern och att patienten kan få en kateterassocierad sepsis. För att identifiera vilka mikroorganismer som orsakar kateterassocierad bakteriemi eller sepsis krävdes tidigare att katetern skulle dras ut och semikvantitativ odling tas från kateterspetsen. Detta rekommenderas i första hand.

De mikroorganismer som orsakar kateterassocierad sepsis är dock ofta lågvirulenta, och med antibiotika som penetrerar den biofilm som sitter på katetern kan infektionen ibland hävas med katetern kvar. Detta är önskvärt, särskilt hos svårt sjuka patienter som haft många centrala venkatetrar.

För att fånga CVK-orsakad bakteriemi tar man då ofta blododlingar samtidigt från katetern och från perifer ven. Det vetenskapliga underlaget för CVK-odlingar är ganska sparsamt. Den första odlingstekniken, att rulla kateterspetsen över en blodagarplatta, grundar sig på en publikation med endast ett fåtal bakteriemi [N Engl J Med. 1997;296:1305-9]. Det positiva prediktiva värdet för denna teknik är endast marginellt bättre än att kasta krona eller klave [APMIS. 1991;99:627-30]. Flera svenska mikrobiologiska laboratorier har därför övergått till att använda en något bättre och smidigare teknik, där kateterspetsen skakas i koksaltlösning som sedan utodlas kvantitativt [J Clin Microbiol. 1990;28:1487-8].

I en ny studie har Bouza och medarbetare jämfört utfallet av tre olika odlings-



Foto: Science Photo Library

Tre tekniker för att kunna fria eller fälla CVK som orsak till bakteriemi utan att dra ut katetern har prövats.

tekniker: 1) Odling tagen med torr alginatpinne från kateterkran och insticksställe ger växt av samma mikroorganism som i perifer blododling. 2) Blod taget genom kateter och genom perifer ven i isolatorrör lyseras, centrifugeras och utodlas kvantitativt. Odlingen från katetern ger mer än fem gånger fler kolonier/ml än den från perifert blod. 3) Blododling i Bactecflaska tagen genom katetern blir positiv minst 120 minuter före blododling tagen genom perifer ven.

Studien är genomförd under drygt tre år på en intensivvårdsavdelning och omfattar 125 vuxna patienter med 204 misstänkta episoder av sepsis, varav 28 diagnostiserades som CVK-associerad sepsis. Kriterierna för CVK-sepsis var förekomst av bakteriemi/fungemi hos en patient med kliniska tecken på infektion och ingen annan misstänkt källa till infektion samt positiv odling från kateterspetsen. Inga patienter med långtidskatetrar eller neutropeni ingick.

De mikroorganismer som hittades var elva koagulasnegativa stafylokokker, sju Enterobacteriaceae, sex jästsvampar, tre Staphylococcus aureus och två Enterococcus faecium, således ett spektrum som mycket liknar det vid CVK-sepsis i Sverige [Crit Care Med. 1996;24:1482-9].

Man fann att de tre metoderna gav tämligen likvärdiga resultat. Metod 2 hade högst positivt prediktivt värde, 83,3 (95 procents konfidensintervall, CI, 62,6–95,3), medan metod 3 hade högst negativt prediktivt värde, 99,4 (96,6–99,9).

Metod 1 är enligt vår bedömning svår att använda: Vad är »samma« mikroorganism? Typning och resistensbestämning av t ex koagulasnegativer i hudflora är mycket arbetskrävande. Metod 2 kräver att proven omhändertas ganska omgående, vilket inte är praktiskt genomförbart på svenska laboratorier, som sällan är bemannade på jouttid.

Den odlingsteknik som kräver den minsta arbetsinsatsen på avdelningen och laboratoriet är metod 3. Dock brukar vi som regel inte rapportera vid vilken tidpunkt respektive odling tas eller vid vilket klockslag blododlingsflaskan signalerar växt, trots att detta ofta registreras i de mikrobiologiska datasystemen.

Slutsatsen blir för oss att vi i Sverige kan fortsätta att blododla som tidigare vid misstänkt CVK-sepsis, men att vi för säkrare diagnostik bör beräkna tiden till positivt utfall. Att man på så sätt kan fria eller fälla den centrala venkatetern som orsak till bakteriemin kan ha stor betydelse för handläggningen.

Pia Appelgren

överläkare, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Ulrika Ransjö

docent, sektionen för vårdhygien, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bouza E, et al. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. Clin Infect Dis. 2007;44:820-6.

Koffein neuroprotektivt hos äldre

Koffein tycks bromsa kognitiv försämring hos äldre kvinnor utan demens – i alla fall om man ska tro en artikel i Neurology. Forskarna, från Frankrike, har utgått från 4 200 kvinnor och 2 800 män, samtliga över 65 år och hemmahörande i tre franska städer. Dessa genomgick kognitiv testning vid studiens början samt efter två och fyra år. I samband med detta utvärderades bl a hur mycket kaffe de drack. Det visade sig att de kvinnliga storkonsumenterna, som fick i sig minst tre koppar kaffe om dagen, uppvisade en långsammare kognitiv nedsättning än de kvinnor som drack

bara en kopp kaffe eller mindre per dag. Den skyddande effekten av koffein tenderade att öka ju äldre kvinnorna var. Gruppen kvinnor över 80 år skyddades mest av ett stort koffeinintag.

Resultaten står sig även efter att man rensat för faktorer som utbildning, mediciner, kardiovaskulär sjukdom m m. Det kognitiva skyddet av koffein gällde enbart kvinnor, inte män. Kaffeinkonsumtionen påverkade inte risken att drabbas av demens, då det inte förelåg någon skillnad i hur många som insjuknade i demens mellan koffeinkonsumtionsgrupperna för vare sig kvinnor



Tre koppar kaffe per dag tycks vara bra om man är kvinna och över 65.

Foto: IBL Bildbyrå

eller män. Författarna konstaterar att koffein är en uppiggande substans som tycks ha neuroprotektiv effekt mot kognitiv nedsättning hos äldre kvinnor men betonar också att de efterfrågar mer forskning innan de kan rekommendera äldre kvinnor att dricka minst tre koppar kaffe per dag.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Neurology. 2007;69:536-45.