

Bra sarkoidosöversikt

Sarkoidos är en inflammatorisk sjukdom med okänd etiologi som kan engagera flera olika organ och därför ge upphov till varierande symtom. Iannuzzi och medarbetare beskriver dessa närmare i en översiktsartikel, nyligen publicerad i *New England Journal of Medicine* [1]. Författarna ger en rad olika aspekter på sjukdomen, med fokus på sjukdomens klinik inklusive utredningsgång, diagnostik och terapi.

Epidemiologiska studier visar en incidens av sarkoidos som varierar i olika delar av världen. Det föreligger även skillnader i kliniska sjukdomsmanifestationer mellan etniska grupper: i USA har färgade oftare svårare symtom och sämre prognos. Detta pekar på en genetisk komponent i sjukdomens etiologi, och studier har visat associationer, särskilt med varianter av de gener som kodar för HLA (humant leukocytantigen). Vissa HLA-varianter är också kopplade till specifika sjukdomsmanifestationer, exempelvis är HLA-DRB1*03 kopplat till Löfgrens syndrom och god prognos [2].

Artikeln tar även upp andra gener som nyligen kopplats till sarkoidos [3]. Dock återstår att visa att dessa associationer är fristående från tidigare kända kopplingar till HLA-DRB-gener. Även exponering för okända ämnen, möjligen av infektiös natur, anses ha betydelse för uppkomst av sarkoidos. Efter attacken mot World Trade Center 2001 fann man ökad incidens av sarkoidos bland personalen i New York Citys brandkår [4].

Ett stort antal studier har påvisat förekomst av mykobakteriederivat material hos patienter med sarkoidos. Fyndet

av ett specifikt antikroppssvar mot ett särskilt mykobakteriellt enzym och identifieringen av detsamma i vävnad hos patienter med sarkoidos men inte hos kontroller har förnyat intresset för mykobakterier som en tänkbar orsak till sarkoidos [5]. Exponeringen för det/ de okända ämne(na) anses kunna utlösa ett immunsvär, som eventuellt riktas mot kroppsegna ämnen (autoimmun reaktion). Aktiveringen av immunsvaret leder till ökad produktion av en rad inflammatoriska ämnen och till granulombildning, vilket blir utgångspunkten för fibrosbildning hos de patienter som utvecklar en kronisk sjukdom.

Sarkoidos är en uteslutningsdiagnos, som bygger på en sammanvägning av klinik, lungröntgenfynd, positiv vävnadsbiopsi och uteslutande av kända orsaker till dessa fynd. Nyare metoder för utredning beskrivs i artikeln och inkluderar ultraljudsledd endoskopi med finnålspunktion av intratorakala lymfkörtlar. Däremot tar artikeln inte alls upp bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage (BAL), som ofta används i Sverige för diagnostik. Sjukdomens manifestationer från en rad olika organ, och hur man kliniskt hanterar dem, beskrivs överskådligt. Cirka en tredjedel av sarkoidospatienterna utvecklar kronisk sjukdom, som kräver behandling med i första hand perorala steroider. Behandling som syftar till att specifikt blockera TNF- α , ett ämne som anses essentiellt för granulombildning, har prövats vid sarkoidos men ännu inte givit definitiva resultat.

Översiktsartikeln är välskriven, rikt illustrerad och relevant för läkare inom



Foto: Gamma/IBL

Exponering för främmande ämnen kan ge sarkoidos. Efter attacken mot World Trade Center fann man ökad incidens av sarkoidos bland brandmännen.

alla specialiteter som kan tänkas möta patienter med sarkoidos (vilket torde inkludera flertalet). Artikeln kan varmt rekommenderas för Läkartidningens läsare, inte minst för beskrivningarna av sarkoidossjukdomens många kliniska manifestationer och handläggningen av dessa!

Johan Grunewald

professor, lung- och allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

1. Iannuzzi M, et al. Medical progress: sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2153-65.
2. Berlin M, et al. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1601-5.
3. Valentonyte R, et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet.* 2005;37:357-64.
4. Izbicki G, et al. World Trade Center »sarcoid-like« granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest.* 2007;131:1414-23.
5. Song Z, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med.* 2005;201:755-67.

Profylax halverar risken för venös tromboembolism

Venös tromboembolism (lungemboli eller djup ventrombos, DVT) är en potentiellt livshotande komplikation hos immobiliserade patienter på sjukhus. Vi har tidigare beskrivit att det finns vetenskapligt stöd för profylax med lågmolekylära hepariner (LMH) även för vissa medicinpatienter med hög risk för venös trombos [Läkartidningen. 2007;104:1585-7]. Vi har nu sammanfattat alla artiklar som finns publicerade inom området till en metaanalys.

Stor heterogenitet finns i artiklarna som belyser ämnet. Patientpopulationer, indikation för profylax, val av läkemedel och duration av profylax liksom när och hur behandlingseffekten utvär-

derades skiljer sig mellan studierna. I en studie diagnostiserades lungembolier endast genom obduktion, medan andra letade efter asymtomatiska DVT med radioaktivt märkt fibrinogen. Allvarlig blödning definierades på olika sätt i de flesta studierna.

Effekten av LMH-profylax gick trots dessa olikheter att säkerställa. För symtomatisk lungemboli minskade risken från 0,83 till 0,42 procent, för symtomatisk DVT från 0,77 till 0,40 procent och för asymtomatisk DVT från 5,88 till 2,88 procent. Risken för allvarlig blödning ökade med LMH-profylax från 0,43 till 0,60 procent, vilket dock inte var signifi-

kant. Således ger LMH-profylax till immobiliserade akut sjuka internmedicinska patienter en halvering av risken för venös tromboembolism.

Det gäller att hitta de patienter som tros ha högst risk och därmed störst nytta av behandlingen, t ex de med aktiv cancer, tidigare venös tromboembolism eller känd ökad trombosbenägenhet, t ex APC-resistens.

Anders Själander

överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus

Själander A, et al. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent venous thromboembolism in acutely ill medical inpatients: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2008;263:52-60.

Antiepileptika kan öka risken för självmord, varnar FDA

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA varnar för en ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende bland patienter som behandlas med antiepileptika. FDA bedömer att detta gäller hela gruppen antiepileptika. Även patienter som använder dessa läkemedel mot andra sjukdomar än epilepsi, såsom bipolär sjukdom och migrän, omfattas av varningen. Frågan är under utredning även vid den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

Läkemedelsverket vill framhäva att frågeställningen inte är ny. I Sverige marknadsförs tio av de elva preparat (karbamazepin, felbammat, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, pregabalin, tiagabin, topiramid, valproinsyra, zonisamid) som ingår i FDAs analys. För samtliga anger produktresumén att depression eller annan allvarlig psykisk störning kan förekomma som biverkning. För fyra av preparaten finns även varning för ökad risk för självmordstankar eller självmordsbeteende.

FDA har genomfört en analys av data från placebokontrollerade kliniska prövningar från alla tillverkare av antiepileptiska läkemedel. Sammanlagt har

199 studier avseende elva olika läkemedel ingått. Studierna omfattar totalt 27 863 patienter som fått behandling med läkemedlen i fråga och 16 029 som fått placebo.

Analysen visade att den relativa risken för suicidtankar och suicidalt beteende med de elva läkemedlen var ungefär fördubblad men att den absoluta riskökningen var mycket låg (0,22 procent av de placebobehandlade jämfört med 0,43 procent av de läkemedelsbehandlade). Denna riskökning motsvarar 2,1 fler per 1 000 patienter i de läkemedelsbehandlade grupperna jämfört med patienterna i placebogruppen.

Läkemedelsverket har på sin webbplats informerat om FDAs varning och avråder bestämt patienter från att på egen hand sätta ut eller förändra doseringen av läkemedel mot epilepsi.

Bo Bergman

docent, specialist i allmän psykiatri, Kommunikationsenheten/Medicinsk information, Läkemedelsverket, Uppsala

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01786.html>

http://www.lakemedelsverket.se/Tpl/NewsPage___6969.aspx

Alkoholorsakad hypoglykemi

Att alkohol kan orsaka hypoglykemi är givetvis ett välkänt fenomen och något som t ex diabetiker måste vara mycket medvetna om. Etanol leder till ökad insulinsekretion från pankreas, men exakt genom vilken mekanism detta sker har varit ofullständigt känt. Nu visar en grupp forskare från Karolinska institutet mekanismen i en artikel presenterad i tidskriften *Endocrinology*.

Försök har gjorts på råttor som givits 10-procentiga etanolinjektioner intravenöst. Djurens etanolkoncentrationer i blodet låg på ca 8 mmol/l efter injektionerna. Det visade sig att etanolen resulterade i en snabb och kraftig omdistribution av blodflödet i pankreas från körtelns exokrina till dess endokrina del.

Kväveoxid (NO) tycks spela en central roll, då inhibering av kväveoxidsyntas resulterade i minskad omdistribution av blodflödet, vilket i sin tur minskade hypoglykemin. Vid sidan av NO spelar också vagusnerven en central roll i omdistributionen av blodet i pankreas, visar studien vidare. Etyliker med diabetes är

en mycket utsatt grupp med stor risk för allvarlig hypoglykemi i samband med alkoholintag. Vad som, vid sidan av den beskrivna mekanismen, gör denna grupp särskilt utsatt är det faktum att dessa individer ofta är malnutrierade och har nedsatt leverfunktion, vilket leder till minskad förmåga för levern att kunna »buffra« vid hypoglykemier.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Endocrinology. 2008;149:232-6.

Kommentar. Alkohol kan orsaka kraftig och långdragen hypoglykemi hos patienter som behandlas med sulfonylureapreparat, t ex glibenklamid, då många av dessa läkemedel har lång biologisk halveringstid.

Åke Sjöholm

professor, medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Preoperativ hematokrit och peroperativ risk

I en retrospektiv kohortstudie (VHA-NSQIP databas) på drygt 300 000 personer över 65 år, huvudsakligen män, undersöktes det preoperativa hematokritvärdets inverkan på mortalitet och morbiditet vid icke-hjärtkirurgiska ingrepp. Resultaten visade att preoperativ anemi var vanlig, 43 procent, och att ett preoperativt hematokritvärde såväl under 39 procent som över 54 procent var förenligt med ökad 30-dagarsmortalitet och ökad kardiell morbiditet. Det förelåg en nästan linjär relation med ca 1,6 procent ökning i 30-dagarsmortaliteten för varje procent avvikelse i hematokrit under eller över normalvärdet. En subgruppsanalys visade att resultaten var mest uttalade vid ortopediska ingrepp och vid en ålder över 75 år.

Även om en relation föreligger mellan preoperativt hematokritvärde och mortalitet bör man inte automatiskt konkludera ett säkert orsakssamband. Man kan fråga sig varför anemi och polycytemi förelåg preoperativt och om bakomliggande faktorer till detta i sig själv kan bidra till fynden. Patienterna med preoperativ anemi hade ett högre preoperativt riskindex, var äldre och hade större andel med hjärtsjukdom och annan väsentlig komorbiditet. Dessutom hade de mindre grad av autonom funktion samt fler patologiska laboratorievärden som t ex för kreatinin. Även de med polycytemi uppvisade preoperativa skillnader i flera aspekter jämfört med gruppen med normal hematokrit. Författarna diskuterar själva att kardiella reserver för att kompensera en även måttlig anemi kan vara begränsade hos den äldre och att en subklinisk koronarsjukdom minskar toleransen för anemi eller polycytemi.

Oavsett om ett orsakssamband mellan preoperativt hematokritvärde och utfall föreligger eller inte bör förekomst av patologiskt hematokritvärde hos äldre, även om måttligt, ses som en markör för ökad peroperativ risk och därmed mana till ökad uppmärksamhet och beredskap i samband med kirurgiska ingrepp.

Hans Blomqvist

överläkare, anestesikliniken, Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

Wu WC, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297:2481-8.