

# Gentest för antidepressiv läkemedelsbehandling

Forskare vid Max Planck-institutet i München har undersökt en gen som tycks vara kopplad till hur väl en individ svarar på antidepressiv medicinering. Det framgår av en artikel presenterad i tidskriften *Neuron*. Den aktuella genen kodar för ett transportprotein (P-gp) som reglerar transporten av ämnen över blod-hjärnbarriären och som tros kunna hindra substanser, exempelvis läkemedel, från att nå hjärnan över blod-hjärnbarriären och i stället transporteras tillbaka in i blodbanan.

**Författarna har slagit** ut genen i fråga på möss vilka därefter getts antidepressiv medicinering i form av citalopram och venlafaxin. Det visade sig att djur med den aktuella genen utslagen uppvisade högre koncentrationer av substanserna i hjärnan än djur med genen intakt, något som tolkats som att P-gp hindrar transporten av substanserna in i hjärnan. Därefter har författarna tittat på effekten hos människa.

443 individer som behandlades farmakologiskt för depression har ingått. Dessa har genomgått en genetisk analys över

genen för P-gp. Hur pass väl patienterna har svarat på antidepressiv medicinering har varit känt.

**Totalt har elva** olika varianter av P-gp identifierats, och det visade sig att dessa var korrelerade med olika kliniskt svar på den antidepressiva medicineringen, något som tros bero på att proteinets olika varianter tycks vara olika effektiva när det gäller att transportera »tillbaka« antidepressiva substanser till blodbanan och hindra dem att nå hjärnan och utöva sin effekt.

**Det är sedan** tidigare väl känt att en stor grupp patienter som behandlas med antidepressiva preparat inte svarar adekvat. Författarna tror att olika P-gp skulle kunna vara en bidragande förklaring till detta.

Med ett enkelt genetiskt test skulle dessa patienter kunna selekteras ut, vilket i förlängningen skulle kunna resultera i en mer skraddarsydd depressionsbehandling, skriver de vidare och lyfter fram det faktum att interaktionen mellan en antidepressiv medicin och P-

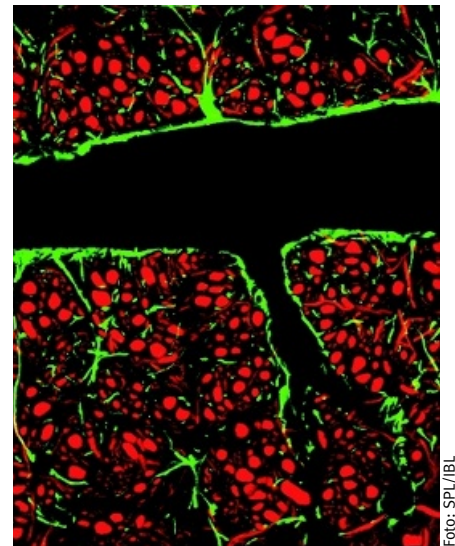


Foto: SPL/IBL

Variationen i en gen som kodar för ett protein som reglerar transporten av ämnen över blod-hjärnbarriären tros förklara hur väl individer svarar på antidepressiv behandling. Bilden: Konfokalmikroskopisk bild av blod-hjärnbarriären.

gp är en viktig faktor att ta hänsyn till vid utvecklandet av nya preparat.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

*Neuron*, 2008;57:203-9.

## Patientskador kartlagda vid ett sjukhus i England

Föreliggande studie, baserad på en metod för retrospektiv journalgranskning, gjordes för att verifiera tidigare resultat och för att utvärdera metodens tillförlitlighet. Metoden har två steg.

**Först granskade** en sjuksköterska journalen med ledning av 18 kriterier. Kriterierna var utformade för att fånga händelser eller omständigheter som antydde att patienten skadats. Om något kriterium var uppfyllt granskades journalen av en läkare (steg 2). Läkaren bedömde om det förelåg en skada, sannolikheten för att skadan var orsakad av vården sna-

rare än av den underliggande sjukdomen och sannolikheten för att skadan hade kunnat undvikas om vården hållit genomsnittlig kvalitet.

Metoden utvärderades genom att ett urval av journalerna i varje steg granskades av två oberoende bedömare. Cirka 1 000 vårdtillfällen vid ett stort somatiskt sjukhus granskades. Vid 8,7 procent av vårdtillfällena skadades patienten. Cirka en tredjedel av skadorna bedömdes som undvikbara. De flesta av dessa hade uppstått i samband med operation eller andra invasiva ingrepp.

**75 procent** av skadorna läkte inom sex månader, 15 procent medförde funktionsnedsättning eller annat men som varade i mer än 6 månader och 10 procent var så allvarliga att de bidrog till att patienten avled. En patientskada förlängde sjukhusvistelsen med i genomsnitt åtta dygn. Kriteriernas sensitivitet när det gäller att identifiera en patientskada var 92 procent, specificiteten var 62 procent. Överensstämmelsen i läkar-

nas bedömning av skadans orsakssamband med vården var god ( $\kappa = 62$ ), men måttlig ( $\kappa = 44$ ) när det gällde skadans undvikbarhet. Författarna drar slutsatsen att metoden är tillförlitlig och att det inträffar många och allvarliga patientskador på engelska sjukhus.

**Metoden har utvärderats** på ett adekvat sätt, men skadorna och deras orsaker är inte närmare beskrivna. Socialstyrelsen använder för närvarande en liknande metod för att kartlägga vårdskadorna på svenska somatiska sjukhus. Sannolikt föreligger även i Sverige en betydande potential för att spara mänskligt lidande och kostnader.

**Michael Soop**

docent, medicinalråd,  
tillsynsavdelningen, Socialstyrelsen,  
Stockholm

Sari A, et al. Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective casenote review in a large NHS hospital. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:434-9.

»Cirka 1 000 vårdtillfällen vid ett stort somatiskt sjukhus granskades. Vid 8,7 procent av vårdtillfällena skadades patienten. Cirka en tredjedel av skadorna bedömdes som undvikbara.«

## Goda kardiovaskulära effekter av medelhavsdiet

Det är väl känt att medelhavsländer uppvisar lägre mortalitet i kardiovaskulära sjukdomar än nordeuropeiska länder. Den mest sannolika orsaken till denna skillnad är troligen medelhavsdieten. Den traditionella medelhavsdieten är rik på grönsaker, frukt, spannmål och baljväxter med en relativt låg köttkonsumtion.

**Den huvudsakliga** fettkällan är olivolja, som visats ha antiaterosklerotiska egenskaper, delvis beroende på innehållet av kolesterolsänkande fettsyror och anti-oxidanter. En annan viktig komponent i medelhavsdieten är vinet. Rent allmänt har etanol en mängd kardiovaskulärt protektiva effekter vid lågt till måttligt intag: gynnsam inverkan på lipidmetabolism och insulinkänslighet, antioxidativa effekter, hämning av trombocyttaggregation, förbättring av endotelfunktionen och antiinflammatoriska egenskaper. Utöver etanolen i sig verkar särskilt rött vin innehålla substanser som kan bidra med ytterligare kardioprotektiv skydd.

**En nyligen publicerad** studie har undersökt den kombinerade postprandiala effekten av vin och olivolja på pulsvågsreflexion och centralt blodtryck. Femton friska försökspersoner intog under olika dagar fyra standardmåltider innehållande 50 g olivolja och 250 ml vin. Studien hade en randomiserad, s k cross over-design, och de fyra olika måltiderna komponerades ihop med två viner (vitt och rött vin) och två typer av olivolja (grön och raffinerad med lågt antioxidanthåll).

Studien utvärderades med hjälp av applanationstonometri och pulsvågsanalys från aorta vid baslinjen och upp till tre timmar postprandialt. Resultatet visade att alla måltidskombinationer lyckades sänka det s k augmentationsindex och centralt blodtryck jämfört med kontrollgruppen. Kombinationerna med rött vin visade sig ha längre positiv effektduration än de övriga måltiderna.

**Det har visats** att det postprandiala tillståndet är en situation med hög oxidativ stress, som utlöser en kaskad av proaterosklerotiska mekanismer. Om dessa mekanismer får lov att påverka en person flera gånger om dagen kan man tänka sig att implementering av strategier för att reducera den postprandiala dys-

metabolismen kanske kunde medföra en skyddande effekt på hjärt-kärlnivå. Det har t ex beräknats att amerikaner tillbringar det mesta av sin vakna tid i det postprandiala tillståndet!

**Denna lilla studie** har undersökt akuta effekter på centralt blodtryck och arteriell stelhet hos friska personer. Det är möjligt att studien undervärderat de positiva resultaten av vin och olivolja; om studien utförs på en population med högre risk skulle man uppnå en högre diskriminativ styrka. Dessutom kan det vara av värde med en förlängd behandlingsperiod och längre uppföljningstid för att utröna effekterna på längre sikt.

**Resultaten från** studien är intressanta, då de medverkar till att belysa vilka komponenter i medelhavsdieten som kan tänkas ha betydelse för hälsan; i denna studie mätta med intermediära utfallsvariabler. Det har tidigare bl a visats att medelhavsdiet som helhet kan reducera mortaliteten hos patienter med kranskärlssjukdom [Arch Intern Med. 2005; 165:929-35], reducera risken att få återfall i hjärtinfarkt [The Lyon Diet Heart Study] och reducera mortaliteten överlag [The HALE project].

**Isak H Lindstedt**  
specialistläkare,  
Hjortens vårdcentral, Trollhättan

Versari D, et al. Long life to olive oil and wine! Long life with olive oil and wine? J Hypertens. 2008;26: 186-7.



Olivolja och vin är komponenter i medelhavskosten som tycks bidra till ett längre liv. Foto: IBL

## Modell för att undvika hjärtstopp på sjukhus

Vid ett universitetssjukhus i Pittsburgh med 730 sängplatser har man ett »rapid response system« (RRS) sedan 15 år tillbaka. Ett RRS består i utbildning om vitala funktioner och kriterier för beslut om när det vi i Sverige kallar mobil intensivvårdsgrupp (MIG) ska tillkallas. Det består också i att analysera hjärtstopp, situationer som systemet vill undvika. Därför redovisar man en analys av 2005 års hjärtstopp på sitt sjukhus.

**Sjukhuset hade** 111 hjärtstopp hos 104 patienter. Av dessa överlevde 25 procent till utskrivning. Den initiala överlevnaden var lägre ju mindre monitorerade patienterna var (83, 69 respektive 36 procent för IVA, monitorerade respektive omonitorerade vårdavdelningar).

18 procent av hjärtstoppen bedömdes som potentiellt undvikbara, dvs man hade inte följt sjukhusets riktlinjer, inte övervakat eller följt upp patienten tillräckligt, varit alltför sen med att ge patienten vad han eller hon behövde eller fördröjt kontakten med MIG. Man drar slutsatsen att flera hjärtstopp skulle kunna undvikas om man hade följt sjukhusets riktlinjer, monitorerat patienterna bättre eller agerat tidigare när patienters tillstånd försämrades.

**Studien är** ett bra exempel på ett målmedvetet patientsäkerhetsarbete som är lätt att omsätta i svensk sjukvård. Om vi vill minska förekomsten av hjärtstopp bör vi granska vad som sker innan de inträffar. Jag vågar anta att slutsatserna i Sverige skulle likna dem från Pittsburgh. Vi behöver svenska studier som denna. Vi behöver utveckla våra RRS, utbilda om svikt i vitala funktioner, ge kriterier för att agera/kontakta MIG och lära av de hjärtstopp som trots allt inträffar.

**Andreas Hvarfner**  
överläkare,  
Anestesi och intensivvård,  
Universitetssjukhuset i Lund

S Galthora, et al. Mature rapid response system and potentially avoidable cardiopulmonary arrests in hospital. Qual Saf Health Care. 2007;16:260-5.

**»Sjukhuset hade 111 hjärtstopp hos 104 patienter. Av dessa överlevde 25 procent till utskrivning.«**

## TNF-blockad effektiv även vid barnpsoriasis

Psoriasis är en folksjukdom som även drabbar barn och är då förenad med sämre prognos avseende svårighetsgrad och kroniska besvär än vid vuxendebut. Etiologin är ganska väl kartlagd och involverar predisponerande genetiska faktorer och utlösande agens (infektioner, stress, klimatfaktorer).

Psoriasis kännetecknas av inflammation i hud (ibland även i leder) och överproduktion av hudceller med åtföljande tjocka fjäll och rodnader, s k plack. Utslagen kan bli mer än handflatestora och täcka stora delar av kroppen. Gemensamt för alla former av psoriasis är den aseptiska inflammationen, som åtminstone delvis medieras av cytokinfaktorn TNF $\alpha$ . S k biologisk terapi med TNF-hämmare har tidigare visat sig effektiv i många fall av vuxenpsoriasis, men inga studier på barnpsoriasis har tidigare publicerats. Barn behandlas företrädesvis med utvärtes medel (kortison, D-vitaminderivat och UV-terapi); invärtes behandling med metotrexat, ciklosporin och retinoider används sällan på grund av oron för bieffekter.

I en nyligen publicerad amerikansk-kanadensisk multicenterstudie behandlades 211 barn och ungdomar (4–17 år) som led av måttlig till svår psoriasis med etanercept, ett TNF-bindande protein (0,8 mg etanercept/kg till max 50 mg/vecka eller placeboinjektioner i tolv veckor). Detta följdes av 24 veckors öp-



Foto: Författaren

Barn med måttlig till svår psoriasis kan ha nytta av etanercept, förutsatt att risken för infektioner hålls under kontroll.

pen etanerceptbehandling. Efter 36 veckor randomiserades 138 av dessa patienter till placebo eller etanercept för att utröna effekten av utsatt behandling respektive återinsättande av etanercept under ytterligare tolv veckor. Primära effektmått var  $\geq 75$  procent förbättring i psoriasisindex PASI (PASI 75). Sekundära effektmått var PASI 90, prövarens allmänna bedömning av effekten (läkt eller nästan utläkt) och utvärderingen av säkerheten.

Resultaten var till klar fördel för etanercept. Efter tolv veckor hade 57 procent av etanerceptbehandlade patienter nått PASI 75 jämfört med 11 procent i placebogruppen ( $P < 0,001$ ). PASI 90 (=

nästan komplett utläkt) uppnåddes av 27 respektive 7 procent av patienterna ( $P < 0,001$ ). Vid vecka 36, efter 24 veckors öppen etanerceptbehandling, var PASI 75 för bägge grupper 65–68 procent.

Efter utsättningen av etanercept försvann behandlingseffekten i 29 av 69 fall inom tolv veckor. Fyra fall av allvarlig biverkan inträffade under behandling med etanercept: en 14-årig flicka fick en ovarialcysta borttagen under pågående etanerceptbehandling, en 9-årig patient hade sjukvårdskrävande gastroenterit och en 7-årig patient fick en pneumoni som vände på antibiotikabehandling. Alla biverkningar försvann utan bestående men. Lindrig inflammation på injektionsstället för etanercept var vanligt förekommande.

Resultaten av denna gedigna långtidsstudie talar för att även barn och ungdomar med terapiresistent psoriasis kan ha nytta av etanercept, förutsatt att sedvanliga försiktighetsåtgärder vidtas mot bl a risken för tuberkulos och andra infektioner. Fler långtidsstudier behövs dock, särskilt med tanke på att terapibehovet hos barn kan sträcka sig ända upp i vuxen ålder.

**Anders Vahlquist**  
professor, hudkliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Paller AS, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358:241-51.

## Kraftig ökning av vårdkostnaderna i USA

Kostnaderna för hälso- och sjukvård i USA är betydligt högre än i Europa, och amerikanerna kommer att fortsätta att spendera enorma summor på sjukvård under kommande år. Det visar en amerikansk studie, gjord av den offentliga myndigheten US Centers for Medicare and Medicaid Services, som beräknar att närmare en femtedel, 19,5 procent, av USAs BNP kommer att läggas på sjukvård år 2017.

Totalt beräknas att amerikansk hälso- och sjukvård kommer kosta ofattbara 4 000 miljarder dollar år 2017, ett belopp som är ungefär tio gånger så stort som Sveriges sammanlagda BNP. I dag läggs drygt 16 procent av amerikansk BNP på vård. Det ska jämföras med Sverige, där andelen ligger runt 8–9 procent av BNP, och med Europa, där andelen i de flesta länder ligger runt 10 procent.

Hälso- och sjukvårdskostnaderna kommer att växa betydligt snabbare än den amerikanska ekonomin i stort, spår rapporten: 1,9 procentenheter snabbare än BNP-tillväxten per år under perioden 2008 till 2017.

Orsaken till kommande års kostnadsökningar är bl a att allt fler människor kommer att omfattas av Medicare-systemet, ett sjukförsäkringssystem som finansieras med offentliga medel och som omfattar handikappade och individer över 65 års ålder. Under kommande decennium visar befolkningspyramiden att ett mycket stort antal amerikaner kommer att uppnå Medicare-ålder, och stora kostnader beräknas vara förknippade med detta.

Vad som också beräknas bidra till de ökade kostnaderna i USA under det kommande decenniet är att kostnaden

för receptbelagda mediciner beräknas stiga ytterligare – bl a till följd av att fler kommer att behandlas för kroniska tillstånd och att läkemedel kommer att sättas in i tidigare skede mot just kroniska sjukdomar i takt med att nya forskningsframsteg visar fördelar med detta, skriver författarna.

Trots de förväntade stora kostnadsökningarna är det dock något av en avmattning i kostnadsökning som beräknas. Under de senaste tre decennierna har hälso- och sjukvårdskostnaderna i USA växt i genomsnitt 2,7 procentenheter snabbare än BNP. Under den kommande tioårsperioden förväntas kostnadsökningar på 1,9 procent över BNP.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

Health Affairs. doi: 10.1377/hlthaff.27.2.w145