

Intensiv insulinterapi vid svår sepsis – en dosfråga

Tanken att mortaliteten inom intensivvården kan sänkas av att blodets glukosnivå hålls inom normalintervallet med hjälp av insulin har varit aktuell under flera år. Påståendet är i dagsläget »mest sant« för patienter som får rikligt med glukosdropp efter hjärtkirurgi och för de svårast sjuka medicinpatienterna.

En randomiserad multicenterstudie på 18 tyska sjukhus har nyligen undersökt värdet av intensiv insulinterapi hos 537 patienter vid svår sepsis. Ambitionen utsträcktes till att även jämföra Ringer-laktat med hydroxyetylsterkelse (HES) som volymsubstitution. Studien, kallad VISEP, hade alltså fyra armar.

Efter 28 dagar fanns ingen skillnad i mortalitet (25 versus 26 procent) eller incidens av multiorgansvikt beroende på om patienterna varit föremål för intensiv insulinterapi eller om glukosnivån tilläts att stiga till 10–11 mmol/l. Incidensen av svår hypoglykemi (blodglukos <2,2 mmol/l) var 17 procent hos de insulinbehandlade och 4 procent hos övriga. Det totala antalet allvarliga komplikationer var högre hos dem vars blodsocker hölls inom normalintervallet (11 ver-

»Författarna menar att euglykemi inte innebär någon hälsovinst vid svår sepsis utan snarast ökar risken för hypoglykemi.«

sus 5 procent). Studien avbröts på grund av den högre incidensen allvarliga hypoglykemier hos de insulinbehandlade.

HES-behandling gav upphov till fler fall av akut njursvikt (35 procent) än vätskebehandling med Ringer-laktat (23 procent). Äldre HES-lösningar är en känd riskfaktor för uppkomst av denna komplikation [Lancet. 2001;357:911-6], men nu använde man sig av en »modern« komposition (10-procentig HES 200/0,5). Det fanns en tendens till ökad mortalitet vid användning av HES, men den var inte statistiskt signifikant. Där emot var mängden infunderad HES en oberoende riskfaktor för uppkomst av njursvikt och död.

De flesta intensivvårdsavdelningar arbetar i dag aktivt med att sänka patienternas glukosnivåer med hjälp av insulin, ofta till euglykemisk nivå. Det är tyvärr först nu som värdet av detta arbete börjar preciseras. Författarna menar att euglykemi inte innebär någon hälsovinst vid svår sepsis utan snarast ökar risken för hypoglykemi. De konkluderar också att HES är skadligt vid sepsis. Den slutsatsen skulle kanske behöva modifieras, då det tycks vara stora doser HES (>6 liter under vårdtiden) som skapar bekymmer.

Robert Hahn

FoUU-chef, Södertälje sjukhus

Brunkhorst FM, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-38.

AMD och dödlighet i hjärtinfarkt

Individer med åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) löper ökad risk att avlida i hjärtinfarkt. Det visar en studie från Australien som presenteras i British Journal of Ophthalmology. Forskarna har följt drygt 3 600 individer över 49 års ålder, vilka genomgick en ögonundersökning i början av 1990-talet.

Uppföljningar gjordes efter fem och tio år. Det visade sig då att studiedeltagare som vid det första undersökningstillfället visat tidiga tecken på AMD löpte mer än fördubblad risk att avlida till följd av hjärtinfarkt än individer som inte visat några tecken på AMD efter tio år. För de studiedeltagare som visat tecken på avancerad AMD vid det första tillfället

var det fråga om större riskökningar. Risken att avlida i stroke var tio gånger större, medan risken att dö i hjärtinfarkt var fem gånger större än för individer utan tecken på AMD.

Resultaten står sig även efter att forskarna rensat för kardiiovaskulära riskfaktorer. Författarna konstaterar vidare att den upptäckta kopplingen mellan kardiiovaskulär sjukdom och AMD kan ha implikationer när det gäller nya typer av preparat mot AMD, t ex anti-VEGF-preparat.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Br J Ophthalmol. 2008;92:509-12. doi: 10.1136/bjo.2007.131706

Koffein skyddar blod-hjärnbarriären

Daglig konsumtion av koffein i de halter som motsvarar en kopp kaffe kan skydda blod-hjärnbarriären. Det visar en studie som presenteras i tidskriften Journal of Neuroinflammation. Det är sedan tidigare känt att kolesterol kan skada blod-hjärnbarriären, vilket i sin tur skulle kunna öka risken för neurologiska sjukdomar som alzheimer.

Författarna i den aktuella studien har utgått från försök på kaniner, som givits koffein i dosen 3 milligram per dag. Justerat för vikt motsvarar det för människor ungefär den mängd koffein som finns i en kopp kaffe. Parallellt med detta gavs djuren en kolesterolrik diet. En kontrollgrupp djur fick den kolesterolrika dieten men inte koffein. Därefter har djurens blod-hjärnbarriär undersökts. Forskarna har bl a analyserat vävnaden histologiskt och undersökt uttrycket av olika proteiner, astrocytaktivering och densiteten av mikrogliia i vävnaden.

Resultaten visar att kolesterolrik kost tycks skada strukturen i blod-hjärnbarriären, vilket kan göra den mer genomsläpplig. De djur som fått koffein uppvisade emellertid inte samma skador, vilket tolkas som att koffein har en skyddande effekt mot de kolesterolinducerade skadorna. Tidigare studier har kopplat höga blodfetter till ökad risk för alzheimer, och det har spekulerats kring om riskökningen orsakas av att de höga lipidnivåerna skadar blod-hjärnbarriären. Om koffein har en stabiliserande effekt på blod-hjärnbarriären skulle i så fall kaffe i förlängningen kunna ha en skyddande effekt mot alzheimer, i alla fall hos patienter med höga blodfetter. Än återstår emellertid att visa detta i humanstudier.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

J Neuroinflamm. 2008;5:12.
doi:10.1186/1742-2094-5-12



Foto: Mujo Korach/IBL

En kopp kaffe om dagen kan kanske skydda mot alzheimer.

Barndomsblinda fick användbar syn tack vare DNA-teknik

Två stora och internationellt kända forskargrupper rapporterade på den årliga ARVO-konferensen i Florida i USA i slutet av april 2008 att de injicerat AAV-buret DNA i ett öga på vardera tre blinda patienter, och hos tre av dem steg synförmågan under flera månader från att de såg handrörelser framför ögat till att de nu kan läsa några rader på en bokstavstavla av standardtyp. En fjärde patient har nått god orienteringsförmåga i okänd miljö från att tidigare inte haft detta. Den ena forskargruppen finns i USA och leds av dr Jean Bennett, den andra finns i London och leds av dr Robin Ali. Resultaten publicerades samtidigt i New England Journal of Medicine [1, 2] och bestods också en redaktionell kommentar i samma nummer [3].

Patienterna var 26, 26 respektive 19 år gamla i Jean Bennets grupp och 33, 17 respektive 18 år i Robin Alis grupp. De led alla av en tidig form av retinitis pigmentosa, den variant som kallas Lebers medfödda blindhet (Leber's congenital amaurosis, LCA) av typ RPE65, och hade haft starkt nedsatt syn ända sedan födelsen. Två av patienterna i den amerikanska gruppen hade som barn haft tillräcklig syn för att kunna lära sig läsa svartskrift (bokstäver) men hade förlorat den i tonåren. De har nu återfått viss läsförmåga.

Sjukdomen beror på att enzymet RPE65 i näthinnans pigmentepitel inte fungerar, och synpurpur (rodopsin) kan då inte syntetiseras i tillräckliga mängder. Syncellerna (tappar och stavar) fungerar därmed inte, och synen blir mycket dålig. Varken syncellerna eller resten av näthinnan tar skada av att RPE65 fattas, och näthinnan förblir intakt i många år, om än inte fungerande. Det finns ytterligare åtminstone tio olika andra gener än den för RPE65 som kan orsaka Lebers medfödda blindhet.

Behandlingen innebär att man återställer pigmentepitelets produktion av RPE65 genom att låta ett mycket speciellt virus (adenovirusassocierat virus, AAV) lyfta in ett specialgjort DNA i cellernas kärnor, och detta DNA driver igång produktion av fungerande RPE65 i cellen. Syncellernas funktion blir därmed återställd.

Framgången bygger bland annat på att Kristina Narfström och Sven Erik Nils-

son i Sverige i mitten av 1990-talet hittade, studerade och beskrev en hundras som led av tidig blindhet, som snart visades bero på brist på RPE65. Eftersom sjukdomen beror på ett fel i bara en enda gen försökte Bennets grupp och flera andra (bland annat Kristina Narfström) behandla hundarna med AAV-DNA, och framgången var slående: De blinda hundarna fick användbar syn. Djurförsöken har sedan upprepats av flera grupper, dels med hundar, dels med möss med samma brist på RPE65, vilka senare blev tillgängliga, och med samma uppmuntrande resultat.

Att det blev Lebers medfödda blindhet (typ RPE65) som blev den första näthinnesjukdomen som framgångsrikt behandlats med hjälp av DNA-teknik beror på att det tidigt fanns en bra djurmodell för sjukdomen, vilket närmast övertydligt visar hur oerhört viktigt det är att ha sådana för olika sjukdomar. Framgången är naturligtvis också starkt beroende av den extremt snabba utvecklingen av DNA-teknik som vi just nu upplever.

Lebers medfödda blindhet (typ RPE65) är mycket sällsynt. Man antar att det sammanlagt finns ca 370 patienter i åldrar upp till 65 år i USA, vilket kan motsvara totalt ungefär ett dussin i Sverige. Sedan slutet av 1980-talet har barn från stora delar av Sverige med en tidig form av retinitis pigmentosa kontinuerligt undersökts på specialmottagningen i Lund för ärftliga ögonsjukdomar. För närvarande studeras DNA från dessa barn, och det är tydligt att LCA typ RPE65 finns även i Sverige.

Behandlingen är ännu bara experimentell och dyr, räknat per patient, och kommer säkert att förbli så länge än. Det finns mycket kvar att ta reda på innan den kan bli allmän. Vi känner exempelvis ännu inte till behandlingens biverkningar väl, vi känner inte till rätt dos och vi vet inte vad långtidsresultatet kan bli. Den humanitära vinsten för den enskilde patienten är dock redan nu mycket stor och tydlig. Resultatets största betydelse är därmed att de jämnar vägen för utveckling av snarlika behandlingar av en lång rad andra mycket vanligare näthinnesjukdomar som beror på fel i en

»Det står flera sådana i farstun och knackar på.«



Foto: TEK Image/SPL/IBL

Hos tre av de behandlade steg synförmågan från att de såg handrörelser till att de nu kan läsa några rader på en bokstavstavla.

ensam gen. Det står flera sådana i farstun och knackar på.

Patienterna har följts synnerligen noggrant, och det är högst osannolikt att den registrerade förbättringen skulle kunna bero på falskt positiva undersökningsresultat. Man har varit mycket nogga med att lägga upp undersökningarna så att sådant motverkas, eftersom fenomenet är bara alltför välkänt från tidigare försök med synförbättrande behandlingar.

Observationstiderna är ännu korta. Robin Alis grupp gjorde sina första injektioner i början av 2007 och Jean Bennets under hösten 2007. Eftersom antalet patienter dessutom är litet (sex) finns det ännu risk kvar att det dyker upp allvarliga sena komplikationer som gör att försöken måste avbrytas. Planerna är dock för närvarande att i långsam takt behandla fler patienter, särskilt yngre (i åldrarna 8–16 år), och man håller i USA på att starta ett program för att sälla fram alla dem man tror finns där.

Sten Andréasson
professor, överläkare
Berndt Ehinger

professor emeritus; båda ögonkliniken,
Universitetssjukhuset i Lund

1. Maguire AM, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med. 2008;358. doi: 10.1056/NEJMoa0802315
2. Bainbridge JW, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. N Engl J Med. 2008;358. doi: 10.1056/NEJMoa0802268
3. Miller JW. Preliminary results of gene therapy for retinal degeneration. N Engl J Med. 2008;358. doi: 10.1056/NEJMe0803081

Fem dagars antibiotikabehandling möjlig vid akut exacerbation av kronisk bronkit

En metaanalys har nyligen publicerats där man konstaterar att det går lika bra med fem dagars antibiotikabehandling som med längre sådan, dvs mer än fem dagar (i Sverige rekommenderas 7–10 dagar) för behandling av patienter med lindrig till medelsvår akut exacerbation av kronisk bronkit och KOL.

Tjugoen randomiserade dubbelblindade studier identifierades med totalt 10 698 patienter. Kvaliteten på studierna var god (Jadad-poäng 3,9 som medelvärde), och man använde gängse kriterier för insättning av antibiotika (minst två av symtomen ökad sputumproduktion, purulent sputum, ökad dyspné). Vid tidig uppföljning (<25 dagar) baserat på intention-to-treat-analys, som var primärt utfallsmått, var oddskvoten för klinisk utläkning med kort

behandlings tid jämfört med konventionell 0,99 (95 procents konfidensintervall, CI, 0,90–1,08). Lika stor oddskvot förelåg i studier med samma antibiotika i båda armarna och i studier där olika antibiotika ingick. Vid sen uppföljning var oddskvoten för klinisk utläkning 1,0 (95 procents CI 0,91–1,10) och för bakteriologisk utläkning 1,05 (95 procents CI 0,87–1,26).

Författarna anser att baserat på denna kunskap förefaller det lämpligt att minska antibiotikabehandlingstidens längd vid lindriga till medelsvåra exacerbationer av kronisk bronkit och KOL. De föreslår också att detta ska beaktas när nya riktlinjer för KOL antas.

Det är viktigt att uppmärksamma studier som visar att det går bra att använda an-

tiotikabehandling under kortare tid; detta för att minska risken för resistensutveckling. I denna metaanalys ingick amoxicillin med klavulansyra, cefalosporiner, makrolider och kinoloner.

Preparat innehållande tetracyklin/doxycyklin eller trimetoprim-sulfonamid saknades helt, vilka finns med i de svenska rekommendationerna. I dessa anges också att säker kunskap om optimal behandlingstid saknas.

Ingrid Brännström

leg apotekare, läkemedelsspecialist, Infektion, Apoteket AB, Sunderby sjukhus, Luleå

El Moussaoui R, et al. Short course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax*. 2008;63:415-22.

Lungcancer genen identifierad

Tre forskargrupper från USA, Frankrike och Island har, oberoende av varandra, identifierat en gen som ökar risken för lungcancer. Resultaten presenteras i tre artiklar publicerade i tidskrifterna *Nature* och *Nature Genetics*. Studierna varierar i sitt upplägg men bygger alla på en teknik kallad genome wide-association, som används för att identifiera sjukdomsgener. Sammantaget omfattar studierna data från 35 000 rökare och icke-rökare.

Den aktuella genen är lokaliserad i kromosom 15, och runt 50 procent av alla individer beräknas ha en punktmutation (den aktuella kallas SNP rs1051730) i genen i en av sina kromosomer. Den ökar risken för att bäraren ska få lungcancer med 30 procent givet att denne är rökare. Runt en individ av tio bär på mutationen i båda sina kromosomer. Dessa individer löper 80 procent högre risk att drabbas av lungcancer än individer utan mutation i någon kromosom. Resultaten är justerade för faktorer som kön, ålder, rökning och andra livsstilsfaktorer. Studierna omfattar endast européer. Forskarna tror att betydligt färre afrikaner och asiater bär på mutationen.

Vid sidan av att öka risken att drabbas av lungcancer tycks genen också påverka »sårbarheten« för nikotin och öka risken för att en rökare ska röka stora mängder cigaretter. Man kan således konstatera att den i »fel« variant ökar röksuget och

risken för att någon ska bli storrökare. Därtill ökar risken för att denne ska drabbas av lungcancer genom att förvärra de skador som varje rökt cigarett leder till. Här skiljer sig dock studierna åt.

De amerikanska och de franska forskarna tror på en ökad risk för att en rökare ska bli storrökare och därtill en ökad risk för lungcancer som är oberoende av mängden rökta cigaretter. De isländska forskarna tror däremot att den ökade lungcancer risken beror på just det faktum att rökarna med genen röker mer, och därför löper ökad cancer risk, men inte att det finns en riskökning som är oberoende av antalet rökta cigaretter.

Om genen påverkar risken att drabbas av lungcancer även hos icke-rökare är också något som forskarna är oense om. I den franska studien spekulerar man över om genen kan resultera i ökad lungcancer risk även hos icke-rökare, medan den isländska och den amerikanska forskargruppen däremot lutar mot att så inte verkar vara fallet.

De genetiska skillnaderna till trots betonas dock forskarna i samtliga studier att den klart största riskfaktorn för lungcancer är tobaksrökning och inte vilken uppsättning av den aktuella genen individen bär på. Det är sedan tidigare väl känt att runt 10–15 procent av alla rökare drabbas av lungcancer, medan mindre än en procent av icke-rökare drabbas. Den genetiska bakgrunden till varför



Rökning är den klart största riskfaktorn för lungcancer – oavsett genuppsättning.

Foto: AJ Photo/SPL/IBL

vissa rökare drabbas av sjukdomen medan andra inte gör det har, före den aktuella studien, inte varit känd. Någon ökad risk att drabbas av andra rökrelaterade cancerformer, såsom cancer i munhålan, har inte kopplats till olika varianter av genen.

Värt att notera är att den isländska studien bedrivits av bioteknikföretaget Decode Genetics. Bolaget tillhandahåller mot betalning genetiska test för privatpersoner som visar om dessa löper ökad eller minskad risk att drabbas av ett flertal sjukdomar. Tjänsterna har av lätt insedda skäl blivit omdebatterade, något som också *Läkartidningen* skrivit mycket om. Den aktuella genen, som alltså visar om en rökare löper ökad risk att drabbas av lungcancer, kommer att inkluderas i den information som individer ges efter att ha beställt en »genetisk analys«, meddelar företaget.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature 2008;452:633-7; 638-42.
Nature Genet. 2008;40:616-22.

Bukfetma riskfaktor för demens

Överviktiga individer med stort midjemått löper ökad risk att drabbas av demens senare i livet. Det visar en studie gjord av forskare i USA och Sverige som presenteras i *Neurology*. Författarna har utgått från drygt 6 500 medelålders individer från Kalifornien som perioden 1964–1973 genomgick hälsokontroller som inkluderade bl a vikt, längd och midjemått. Studiedeltagarna var då i åldern 40–45 år. Data från deltagarna inhämtades från försäkringsbolaget Kaiser Permanente. Därefter inhämtades data från samma individer för perioden 1994–2006, i genomsnitt 36 år efter att den första undersökningen ägt rum.

Det visade sig då att 16 procent av studiedeltagarna drabbats av demens. Man noterade att individer som vid undersökningen på 1960–1970-talen uppfyllde kriterierna för övervikt (BMI 25–30) och hade stort midjemått löpte drygt fördubblad risk att drabbas av demens jämfört med normalviktiga. För individer som vid undersökningen uppfyllde kriterierna för fetma (BMI över 30) och hade stort midjemått var risken att drabbas av demens senare i livet ökad med 3,6 – en riskökning på hela 260 procent – jämfört med normalviktiga.

För individer med övervikt eller fetma, men med normalt midjemått, var risken att drabbas av demens knappt fördubblad, vilket innebär en mindre riskökning än om individen vid sidan av sin övervikt/fetma hade stort midjemått. Resultaten visar också att stort midjemått innebär ökad risk att drabbas av demens oberoende av om individen är normalviktig eller överviktig. Resultaten



BMI över 30 innebar en riskökning för demens på 260 procent i denna studie, där 6 500 personer ingått.

Foto: SPL/IBL

står sig efter att författarna justerat för faktorer som ålder, kön och, kanske mest intressant, komorbiditet i form av diabetes eller kardiovaskulär sjukdom.

Att bukfetma är en oberoende riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom är känt och tros bero på att bukfetma är särskilt metaboliskt aktiv med ökad lipolys. Nu visar det sig att bukfetma även är en oberoende riskfaktor för demens. Mekanismen genom vilken kraftigt bukcomfång är kopplad till ökad risk att drabbas av demens är inte känd i detalj. Men givet att cirka hälften av alla amerikaners bukcomfång faller inom vad som definieras som bukfetma är det viktigt att forskningen inom fältet fortsätter, betonar författarna. Och det är bråttom. Patienter med demens är mycket vårdkrävande, och den fetmaepidemi som sveper över västvärlden riskerar att leda till konsekvenser som ett kraftigt ökat antal individer med demens. Det kan i sin tur komma att ställa stora resurskrav på redan ansträngda sjukvårdsbudgetar.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Neurology. Epub 2008 Mar 26.
doi: 10.1212/01.wnl.0000306313.89165.ef

Stress skadar hjärnan

Psykologisk stress, som svåra trauman vid krigsupplevelser, kan skada hjärnan påtagligt. Det visar en studie i *Biological Psychiatry*. Tidigare har visats att individer som lider av posttraumatiskt stressyndrom (PTSD) visar förändringar i hjärnan vid DT- och MR-undersökningar. Frågan har dock varit om förändringarna orsakats av PTSD eller om det i stället var så att de föregick, och eventuellt orsakade, individens PTSD.

För att svara på frågan har författarna låtit enäggstvillingar, där den ena utsatts för krigsupplevelser och den andra inte, genomgå MR-undersökning. Bland individerna med krigsupplevelser hade vissa diagnostiserats med PTSD och andra inte. Vid PTSD sågs förändringar i hjärnan vid MR-undersökningen, och de rörde nedsatt densitet i grå substans i anteriora cortex cinguli, som har betydelse vid emotioner, hos individer med PTSD jämfört med deras syskon som inte upplevt krig. Djurstudier har visat att stress kan leda till atrofi och celldöd i delar av hjärnan. Men densiteten i hjärnans grå substans skiljer sig naturligt mellan olika individer, och den aktuella studien är unik såtillvida att jämförelser gjorts mellan enäggstvillingar där bara den ena tvillingen utsatts för svår stress.

Författarna konstaterar att rönen indikerar att psykologisk stress till följd av traumatiska händelser kan skada anteriora cortex cinguli och att skadan kan leda till svåra emotionella konsekvenser.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Biol Psychiatry. 2008;63:539–41.

Mortalitet efter pankreaskirurgi minskar med ökande operationsvolym

BJS Resultatet efter pankreaskirurgi är beroende av antalet operationer som utförs vid en institution. Det visar en studie av 1 576 patienter som genomgick pankreatikoduodenektomi vid 221 sjukhus i Italien under 2003. Studien har publicerats i *British Journal of Surgery*. Uppgifter hämtades ur hälsoministeriets databas.

Sjukhusen delades in i fyra grupper utifrån antalet genomförda pankreatikoduodenektomier per år: låg volym med fem eller färre, mediumvolym med 6–13, hög volym med 14–51 och mycket hög volym (två sjukhus) med 89 respektive 104 ingrepp under 2003. Resultaten mättes

som mortalitet under sjukhusvistelse och vårdtid. Grupperna skiljde sig åt beträffande ålder, komorbiditet och andel pankreascancer/kronisk pankreatit (antogs på grund av konsistensen hos pankreas ge lägre risk för läckage), vilket justerades för.

Mortaliteten minskade med ökande sjukhusvolym, från 12,4 procent vid låg volym gradvis ned till 2,6 procent vid de två största institutionerna. Den postoperativa medelvårdtiden minskade från 22,5 till 18,4 dagar.

Författarna drar slutsatsen att om alla patienter hade blivit opererade vid ett sjukhus med mycket hög volym hade 87 av 128 dödsfall undvikits (68 procent)

och närmare 4 500 vård dagar sparats. De rekommenderar därför en centralisering av pankreaskirurgin.

Liknande resultat har tidigare rapporterats från Storbritannien, Holland, Finland och USA, där man också konstaterat att det är antalet ingrepp som utförs vid institutionen som har betydelse snarare än hur många som utförs av den enskilde kirurgen.

Cecilia Strömberg
biträdande överläkare,
Gastrocentrum kirurgi,
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

Balzano G, et al. Effect of hospital volume on outcome of pancreaticoduodenectomy in Italy. *Br J Surg*. 2008;95:357–62.