

# Koksalt hellre än albumin vid skallskada

I slutet av 1990-talet ifrågasattes om albumin är en lämplig vätska för behandling av patienter inom intensivvården. Metaanalyser visade att albumin ökade dödligheten.

Dessa metaanalyser hade dock så stora svagheter att en grupp australiska läkare bestämde sig för att genomföra en stor prospektiv, randomiserad studie som jämförde dödligheten vid användning av 4-procentig albuminlösning respektive isoton koksaltlösning. Gruppen inkluderade 7 000 patienter, men resultatet av denna s k SAFE-studie visade att dödligheten var oberoende av vätskeval [1]. Studiens storlek har möjliggjort en eftergranskning och uppföljning av de 460 patienter som vårdades före skallskada, som i 70 procent av fallen bedömdes vara allvarlig.

**Den nya analysen** visade att betydligt fler patienter hade dött två år efter olyckan när albumin använts som volymsubstitution än när koksalt infunderats (33 versus 20 procent). I de 70 procent av fallen där skallskadan bedömts som allvarlig var motsvarande siffror 42 respektive 22 procent. För de ganska få lindrigare skallskadorna (Glasgow Coma Scale mellan 9 och 12) var siffrorna omvända, 16 mot 22 procent, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Skallskadan angavs som dödsorsak i 70–80 procent av fallen. Man fann dock ingen skillnad i neurologiska restsymtom hos dem som



Foto: Calire Paxton & Jacqui Farrow/SBL/IBL

**Sökandet efter den optimala infusionsvätskan vid skallskador fortsätter – om tre år kommer nästa stora studie.**

överlevde med avseende på vilken vätskesubstitution som använts.

**Författarnas slutsats** var att koksalt är att föredra framför albumin när man ska välja vätska för infusion i samband med skallskada. En kritik som kan framföras mot SAFE-studien är att det var koksalt och inte Ringer-lösning som prövades. Det finns många skäl till att hellre använda Ringer, men det är en annan historia. I den debatt som följde efter publice-

ringen diskuterades möjliga mekanismer bakom skillnaden i överlevnad. Att albumin har en effekt på koagulationen anfördes. Koagulationen förbättras av kristalloida lösningar [3] men försvagas måttligt av albumin [4]. Ingen riktigt sannolik mekanism som förklarar skillnaden i mortalitet får dock anses vara känd just nu.

**Nästa stora milstolpe** i sökandet efter den optimala infusionsvätskan vid skallskada är att vänta om tre år. En studie genomförs just nu på tio större sjukhus i USA där man jämför överlevnad och neurologiska restsymtom med avseende på om isoton koksaltlösning, hyperton (7,5 procent) koksaltlösning eller hyperton koksaltlösning med dextran (Rescueflow) används vid initial vätskebehandling [5].

**Robert Hahn**  
FoUU-chef, Södertälje

1. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247-56.
2. The SAFE Study Investigators. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357:874-84.
3. Ruttman TG, et al. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth.* 1996;76:412-4.
4. Hedin A, et al. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5% albumin and autologous plasma. *Clin Sci.* 2005;106:217-24.
5. Brasel KJ, et al. Hypertonic resuscitation: design and implementation of a prehospital intervention trial. *J Am Coll Surg.* 2008;206:220-32.

## Höga uratnivåer bromsar Parkinsons sjukdom

Höga nivåer i blodet av urinsyra (urat) kan bromsa utvecklingen av Parkinsons sjukdom. Det visar en amerikansk studie som presenteras i *Archives of Neurology*. Tidigare studier har indikerat en koppling mellan höga uratnivåer i serum och minskad risk för parkinson. Hur urat påverkar sjukdomsutvecklingen hos patienter som redan drabbats av parkinson har dock, fram till den aktuella studien, inte varit känt.

**Forskarna har utgått** från drygt 800 individer med lindrig parkinson. Dessa lämnade blodprov i vilka bl a uratnivåer mättes. Därefter följdes individerna med löpande kontroller var tredje månad under två år. Primärt effektmått var om patienterna försämrats så i sin sjukdom att de krävde dopaminbehandling vid uppföljningen efter två år.

Det visade sig att drygt hälften, 493 pa-

tienter, behövde dopaminbehandling vid den tidpunkten. Bland den fjärdedel med lägst serumnivåer av urat var det dubbelt så många som behövde behandling med dopamin som bland den fjärdedel med högst nivåer. Orsaken till detta är inte känd.

**Forskarna spekulerar** över om en potentiell mekanism kan vara uratets egenskaper som antioxidant, som skyddar dopaminerga neuron i substantia nigra mot oxiderande skada. Trots att urat potentiellt skulle kunna fungera som en prognostisk markör för parkinson rekommenderar författarna inte att man mäter urat rutinmässigt hos patienter med parkinson för att prognostisera sjukdomsförloppet.

**De nya rönen** kring urat och parkinson kan i stället få kliniska applikationer ge-

nom kosttillskottet inosin, som omvandlas till urat. Inosin skulle, givet de nya rönen, kunna ha både protektiva effekter mot parkinson och verka bromsande på sjukdomsförloppet hos individer där sjukdomen brutit ut. Kliniska studier pågår nu där inosintillskott ges till patienter med parkinson i tidig fas. Inosin prövas för övrigt även i klinisk fas mot multipel skleros.

Något som onekligen blir intressant att följa i studier är biverkningar till följd av höjda uratnivåer, såsom ökad risk för gikt, hypertoni och stroke bland de behandlade.

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

*Arch Neurol.* 2008;65(6).  
doi: 10.1001/archneur.2008.65.6.nct70003

## Diafragma atrofierar snabbt vid respiratorbehandling

Alla som bryter ett ben noterar att muskulaturen där atrofierar under läknings-tiden, och man kan på likartat sätt tänka sig att diafragmas funktion nedsätts under kontrollerad långvarig respiratorbehandling. I en liten studie [1] har man med biopsi från diafragma jämfört histologiska och biokemiska data från hjärndöda patienter med helt kontrollerad respiratorbehandling under 18–69 timmar med motsvarande data från patienter som sövts under 2–3 timmars lungoperation. Man fann att de hjärndöda patienterna utan spontan diafragmaaktivitet hade signifikant minskad storlek av diafragmala muskelfibrer, minskad muskulaturyta, biokemiska tecken på ökad oxidativ stress och ökad muskelnedbrytning i diafragma.

**Andra intensivvårdspatienter** som respiratorbehandlas med kontrollerad ventilation, men med bibehållen elektrisk aktivitet i diafragma, är inte helt jämförbara med den här studerade gruppen, då även grunddiagnos, katabolism och andra intensivvårdsrelaterade händelser kan tänkas bidra. Resultaten konfirmerar dock likartade fynd i experimentella djurstudier [2] som visar att förändring-

ar sker av diafragmas utseende, biokemi och funktion och detta redan efter mycket kortvarig respiratorbehandling.

Mekanismen är multifaktoriell och kännetecknas av muskelatrofi, ökad oxidativ stress, strukturell skada, remodelering av muskelfibrer och mitokondriell dysfunktion. Den kliniska följden av inaktiv diafragma i samband med helt kontrollerad respiratorbehandling kan inte säkert konkluderas, men de beskrivna förändringarna torde kunna bidra till ett långdraget eller komplicerat förlopp i samband med avvänjning från respirator. Att bibehålla eller tidigt övergå från helt kontrollerad till understödd respiratorbehandling kan möjligen begränsa de beskrivna effekterna liksom spekulationer att elektrisk stimulering av n phrenicus eller antioxidanter kan vara av värde.

**Hans Blomqvist**

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

1. Levine A, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 2008;358:1327-35.

2. Vassilakopoulos T. Ventilator induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med.* 2008;34:7-16.



Flera studier har på senare tid visat samband mellan respiratoriska sjukdomar och självmordsbeteende, särskilt bland kvinnor.

Foto: SBL/IBL

## Astma kopplat till suicidtankar med suicidförsök

Suicidtankar med suicidförsök är vanligare bland individer med astma än i normalpopulationen. Det visar en amerikansk studie presenterad i *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Författarna har tittat på data från närmare 5 700 individer från 18 år och äldre. Av dessa var 12 procent drabbade av astma. Studiedeltagarna hade därtill lämnat uppgifter om huruvida de någon gång i livet haft suicidtankar och om de vid något tillfälle gjort suicidförsök. 8,7 procent uppgav att de vid minst ett tillfälle haft suicidtankar, och 4,2 procent hade gjort ett eller flera suicidförsök.

Resultaten visar att förekomsten av suicidtankar med suicidförsök var större bland astmatiker än i den undersökta gruppen i stort. Riskökningen för suicidtankar med suicidförsök var ca 50 procent bland astmatiker. Sambandet var särskilt starkt för kvinnor, och kopplingen mellan astma och suicidtankar med suicidförsök står sig även efter att författarna justerat för faktorer som rökning, socioekonomisk status och psykiatrisk historik, t ex depressiva besvär. Det bör understrykas att kopplingen mellan suicidtankar och astma noterades endast för individer med suicidtankar som gjort minst ett suicidförsök. Någon koppling mellan astma och suicidtankar utan suicidförsök noterades inte.

Under senare tid har ett flertal studier presenterats som visar på sambandet mellan respiratoriska sjukdomar som astma och ökad suicidrisk. Ångest relaterad till den respiratoriska sjukdomen tros vara en bidragande faktor till kopplingen. Även ansvariga myndigheter har blivit alltmer uppmärksamma på kopplingen. I mars i år bad t ex den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA om data kring suicidalt beteende bland patienter som behandlas med astma-och allergipreparatet Singulair.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

*Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:439-46.

## Kvinnor aktiva i valet av bröstcanceroperation

I dag finns betryggande stöd för att bröstbevarande kirurgi (BCS) är ett fullvärdigt alternativ till mastektomi vid unifokala tumörer upp till 4 cm i diameter. Adekvat patientinformation om vilket ingrepp som ska göras förbättrar kvinnans psykiska välbefinnande och gör henne nöjdare med vården. Men hur delaktig är hon i beslutet? Och hur är detta associerat till val av operativt ingrepp och frekvensen mastektomier?

I en nyligen publicerad studie distribuerades bland 697 kvinnor, opererade med antingen BCS eller mastektomi, en enkät där tre beslutsmodeller hos patienten identifierades: aktivt, i samarbete med vårdgivaren och passivt. Kvinnorna fick ange vilken beslutsmodell de önskade och den de slutligen använde sig av. Svarefrekvensen uppgick till 51,1 procent. Det var här fler (64,6 procent) än i tidigare studier som valde en aktiv beslutsväg, särskilt bland dem som opererades med mastektomi. Detta är, enligt författarna, helt i enlighet med trenden

mot ökad autonomi hos patienten. Att majoriteten av dessa kvinnor återfinns just i denna grupp skulle kunna tala för att BCS börjar bli ett så pass etablerat alternativ till mastektomi att det i dag betraktas mer eller mindre som norm. Hos 61,2 procent av kvinnorna stämde behandlingspreferensen överens med den behandling de genomgått. Detta verkar också vara ett steg bort från den paternalistiska läkarrollen och mot större patientautonomi.

**Medvetenhet hos** behandlande läkare om vikten av information om olika behandlingsalternativ och nämnda beslutsstrategier borde ge en nöjdare patient som känner inflytande över och delaktighet i sin vård.

**Åsa Wickberg**

specialist i allmänkirurgi,  
Universitetssjukhuset i Örebro

Caldon LJ, et al. Changing trends in the decision-making preferences of women with early breast cancer. *Br J Surg.* 2008;95:312-8.

## Arbetsmiljöåtgärder kan inte överlämnas till enskilda

Många arbetstagare exponeras dagligen för kemiska ämnen i sin arbetsmiljö. Exponeringen innebär risker för hälsan, och exponeringen måste därför mätas och eventuellt åtgärdas.

I dagsläget genomförs tämligen få exponeringsmätningar, dels på grund av kostnaden för företagen, dels på grund av de praktiska svårigheterna kring exponeringsmätningar. Nu finns en metod för exponeringsmätning av vissa kemikalier, där arbetstagaren själv mäter sin exponering och får tillbaka sina mätresultat (personlig exponeringsmätning, PEM). I studien har frågan om hur arbetstagare hanterar och agerar på mätresultat undersökts. PEM har introducerats i tre olika branscher: bensintransportföretag (bensinexponering), sågverk (terpenexponering) och plastindustri (styrenexponering). Arbetstagarna fick själva mäta sin kemiska exponering och tolka mätresultaten. Som kontrast har tre expertgrupper (skyddsingenjörer, arbetsmiljöinspektörer och yrkeshygieniker) intervjuats för att få deras syn på kemisk exponeringsmätning.

**Resultaten visar** att även om arbetstagare får mätresultat över gränsvärdet vidtar de ändå inga arbetsmiljöåtgärder. De fortsätter inte heller att mäta sin kemiska exponering när mätresultaten visar

stor variation. Det som främst avgör om exponeringsmätningar ska genomföras är organisatoriskt stöd från både chefer och arbetsgrupp. Arbetstagarna underskattar sin medelxponering och sammanfattar sina mätresultat till ett centralvärdesmått (medianen). Experter genomför hellre arbetsmiljöåtgärder än exponeringsmätning, och om de mäter använder de »worst-case-sampling«.

**Tillämpningen av forskningsresultaten** på yrkesmedicinska kliniker är att kemiska exponeringsdata insamlade genom rutinmässiga mätningar av experter inte alltid är valida för forskningsändamål, eftersom »worst-case-sampling« kan innebära en överskattning av medelxponeringen.

Vidare kan ansvaret för arbetsmiljökontroll och åtgärder inte läggas på den enskilda arbetstagaren utan måste förankras i organisationen.

**Anita Pettersson-Strömbäck**  
med dr, institutionen för folkhälsa  
och klinisk medicin,  
Umeå universitet

Avhandling: Pettersson-Strömbäck A. Chemical exposure in the work place: mental models of workers and experts. Umeå: Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, enheten för yrkes- och miljömedicin, Umeå universitet; 2008. ISBN 978-91-7264-548-6.



Foto: Husmofoto/IBL

När arbetare på t ex sågverk själva mätte och tolkade sin kemiska exponering tenderade de att underskatta riskerna. Experter överskattade i stället riskerna.

## Hög andel hjärtinfarkt i Indien och ojämlig behandling

Indien är det land i världen som har högst antal fall av koronarsyndrom. En studie presenterad i tidskriften Lancet har analyserat akut koronarsjukdom i Indien och hur denna behandlas. Totalt har data inhämtats från närmare 21 000 patienter med akut koronarsjukdom som behandlats vid 89 olika centra i tio städer.

**Den statistik** som presenteras skiljer sig onekligen högst avsevärt från svenska siffror. Som exempel kan nämnas att av patienterna med hjärtinfarkt hade 60,6 procent ST-höjningsinfarkt. Mediantid

**»Det innebär alltså att det var tio gånger vanligare för en välbeställd patient att opereras än för en patient med begränsade resurser.«**

från symtom till sjukhus var sex timmar (360 minuter). Mediantiden från sjukhus till trombolysbehandling var 50 minuter. Drygt var tredje (37,7 procent) patient som drabbats av infarkt hade hypertoni, medan en än högre andel, 40,2 procent, var rökare.

Författarna tittade också på vad som hänt efter 30 dagar hos de patienter som drabbats av ST-höjningsinfarkt. Man noterade då att 8,6 procent av patienterna avlidit, medan 2,3 procent drabbats av en ny infarkt. Värt att notera därtill är att såväl prognos som behandling skiljer sig avsevärt mellan olika centra och mellan olika inkomstgrupper.

**Låg socioekonomisk status** var korrelerad med ökad mortalitet. Författarna har delat in patienterna i två grupper: »fattiga« och »rika«. Mortaliteten bland samtliga patienter med akut koronarsjukdom i den förstnämnda gruppen

uppgick till 8,2 procent, att jämföra med 5,5 procent i den »rika« gruppen.

**Användningen av trombolys**, betablockerare, ACE-hämmare och lipidsänkande preparat efter infarkten var därtill mindre bland patienter med lägre socioekonomisk status. Särskilt stora var skillnaderna när det gäller koronar bypass-operation. Av alla patienter med akut koronarsjukdom genomgick 7,5 procent i den rika gruppen en bypass-operation, vilket ska jämföras med 0,7 procent i den fattiga gruppen. Det innebär alltså att det var tio gånger vanligare för en välbeställd patient att opereras än för en patient med begränsade resurser.

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

Lancet. 2008;371:1435-42.

## Vanlig genvariant ökar risken för benskörhet och frakturer

Sveriges frakturincidens är blanda de högsta i världen, och man beräknar i dag att varannan svensk kvinna och var fjärde man får en osteoporosfraktur under livet. Genetiska faktorer spelar en mycket viktig roll för uppkomsten av osteoporos, men hittills har man inte kunnat klargöra vilka gener som är av avgörande betydelse. Detta beror till stor del på att osteoporos är en komplex genetisk sjukdom, där ett flertal gener i kombination med livsstilsfaktorer bidrar till sjukdomsuppkomst.

**LRP5-genen**, som återfinns i kromosom 11, kodar för proteinet lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). LRP5-receptorn finns i de flesta cellmembran och fungerar som en koreceptor för Wnt/Frizzled-signaler, som via transkriptionsfaktorn beta-katenin reglerar celltillväxt. Det är tidigare känt att mutationer i LRP5-genen orsakar såväl osteoporos-pseudogliom, ett syndrom karakteriserat av blindhet och låg bentäthet, som »high bone mass syndrome«, som innebär extremt hög bentäthet [1, 2]. Experimentella studier har senare visat att LRP5/Wnt/Frizzled-signalsystemet påverkar funktionen hos och utmognaden av osteoblaster [3, 4].

I en stor internationell multicenterstudie, omfattande 37 534 män och kvinnor, har vi tillsammans med andra svenska forskare (från Uppsala, Göteborg, Malmö och Umeå) och forskare från Europa, USA och Kanada funnit att enbaspolymorfier (single nucleotide polymorphisms, SNP) i LRP5-genen ökar risken för osteoporos och frakturer. Studien, som publiceras i tidskriften JAMA [5], visar att två vanliga SNP i LRP5-genen är förknippade med signifikant lägre bentäthet i såväl höft som ländrygg, motsvarande en minskning om -0,15 SD på respektive mätställe. Individuer med dessa SNP hade också signifikant ökad risk för kotfraktur (oddskvot, OR, 1,12 respektive 1,26) och andra typer av osteoporosfrakturer (OR 1,06 respektive 1,14), oberoende av bentäthet.

Den aktuella studien är världens hittills mest omfattande studie vad gäller forskning kring genetiska markörer för osteoporos. Vi anser att fynden är mycket intressanta, då detta är första gången en gen uppvisar genome wide-signifikans (konservativ signifikansnivå där  $P < 10^{-7}$ ) för en fenotyp relaterad till os-

»Vi anser att fynden är mycket intressanta, då detta är första gången en gen uppvisar genome wide-signifikans (konservativ signifikansnivå där  $P < 10^{-7}$ ) för en fenotyp relaterad till osteoporos.«

teoporos. Effekten av dessa polymorfier var visserligen måttlig vad gäller såväl bentäthet som frakturrisik, men sambanden var bestående i de olika populationerna och oberoende av ålder och kön. Detta talar för att LRP5 spelar en viktig roll för bentäthet och frakturrisik under hela livet. Dessutom fanns en relation till frakturrisik som var oberoende av bentäthet, vilket talar för att LRP5 kan ha en effekt även på benstorlek, benkvalitet och andra icke-skeletala faktorer som påverkar benstyrka och risken för fraktur.

**LRP5 kan därför** komma att bli en kliniskt användbar genetisk markör för osteoporos och frakturrisik. En identifiering av fler sådana riskgenvarianter skulle sannolikt förbättra möjligheterna att hitta de individer som löper störst risk att drabbas av osteoporosfrakturer och som är i störst behov av preventiva insatser. I förlängningen kan forskning kring det signalsystem som involverar LRP5-receptorn också komma att leda till nya läkemedel mot osteoporos.

**Ulrika Pettersson**

med dr, Klinisk farmakologi,

Norrlands universitetssjukhus, Umeå

**Mattias Lorentzon**

docent, medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

1. Gong Y, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*. 2001;107(4):513-23.

2. Boyden LM, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med*. 2002;346(20):1513-21.

3. Kato M, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol*. 2002;157(2):303-14.

4. Balemans W, et al. The genetics of low density lipoprotein receptor-related protein 5 in bone: a story of extremes. *Endocrinology*. 2007;148(6):2622-9.

5. van Meurs JB, et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008;299(11):1277-90.

## Skillnaderna i dödlighet relaterad till utbildning ökar

Att välutbildade individer lever längre är känt sedan tidigare. Nu visar en amerikansk studie att skillnaderna i dödlighet mellan låg- och högutbildade i USA ökade under perioden 1993–2001. Studien bygger på mortalitetsdata från 3,5 miljoner amerikaner från 42 olika delstater. Samtliga i studien ingående individer var mellan 25 och 64 år. Anledningen till att äldre individer inte fanns med är att författarna anser att socioekonomiska förhållanden återspeglas bäst i detta åldersspann.

Individerna i studien kategoriserades utifrån utbildningsnivå, t ex om de inte gått ut high school, avslutat high school men inte läst på universitetet eller har en examen från universitet. Resultaten visar alltså att skillnaderna i dödlighet ökade mellan grupper med olika utbildning under den studerade perioden. I korthet beror de ökade skillnaderna på att välutbildade hade mindre risk att avlida, medan risken var oförändrad eller till och med steg något bland lågutbildade. Högutbildade (minst 16 års utbildning) män av afroamerikansk härkomst hörde till den för vilka dödligheten föll kraftigt under perioden. En särskilt kraftig minskning i dödlighet för individer med minst 16 års utbildning noterades för cancer, kardiovaskulär sjukdom och HIV.

Tidigare studier har visat att skillnader i livslängd mellan olika socioekonomiska grupper ökade i USA under perioden 1960–1990. Den främsta anledningen till detta är att den kardiovaskulära dödligheten sjönk snabbare i socioekonomiskt privilegierade grupper än bland individer med lägre socioekonomisk status. Den aktuella studien, som är en av de största i sitt slag, visar att trenden med ökade skillnader i dödlighet mellan olika socioekonomiska grupper i USA alltså verkar ha fortsatt även under 1990- och början på 2000-talet.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

PLoS ONE. 2008;3(5):e2181.  
doi: 10.1371/journal.pone.0002181



I gruppen afroamerikanska män med hög utbildning har dödligheten sjunkit mest.

Foto: IBL