

Case-baserad träning i primärvården räddar liv

autoreferat. Att konsekvent tillämpa nya vetenskapliga rön i den dagliga rutinsjukvården är en komplex utmaning. Vi vet att gapet är stort mellan vad som görs i rutinsjukvården och vad som skulle göras enligt vetenskapligt grundade riktlinjer både i Sverige och internationellt.

Syftet med denna studie var att avgöra om case-baserad träning i rutinsjukvård syftande till att optimera distriktsläkares långsiktiga behandling av patienter med kranskärslssjukdom förbättrade överlevnaden för patienterna.

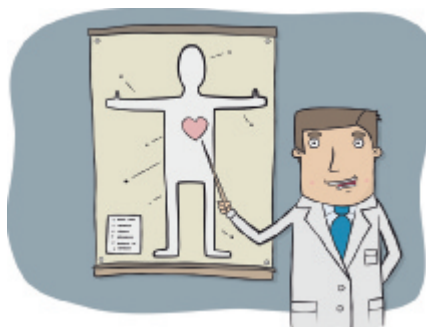
Vi genomförde en randomiserad, kontrollerad pragmatisk studie i primärvården i Södertäljeområdet. Ett nytt lokalt anpassat vårdprogram för sekundärprevention av patienter med kranskärslssjukdom presenterades på en föreläsning och skickades per post till samtliga berörda läkare i området år 1995. Distriktsläkare och patienter grupperades i två balanserade grupper beroende på vårdcentralstillhörighet. Grupperna lottades sedan till kontrollgrupp respektive interventionsgrupp.

Distriktsläkare i interventionsgruppen deltog i 3–4 återkommande case-baserade seminarier på sin vårdcentral under en tvåårsperiod. Seminarierna leddes av en lokalt känd specialist i kardiologi. Den aktiverande dialogen, som tog avstamp i realistiska patientfall, stimulerade till situationsanpassad problemlösning. Syftet var att hitta fungerande arbetssätt för att i praktiken kunna behandla patienter i enlighet med vetenskapligt baserade riktlinjer.

Patienter som vid studiestarten behandlades av en specialist i internmedicin eller kardiologi fungerade som en intern specialistbehandlad kontrollgrupp. Tidpunkt för dödsfall och dödsorsaker under en tioårsperiod hämtades från Dödsorsaksregistret. Cox-regression användes för att analysera eventuell överlevnadsvinst av interventionen.

Vi har tidigare visat att patienterna i interventionsgruppen hade signifikant minskade kolesterolvärden och ökad användning av kolesterolsänkande läkemedel efter två år. Vi har också visat att utbildningsinsatsen är kostnadseffektiv.

Efter tio år hade 22 procent av patienterna i interventionsgruppen avlidit



Gapet mellan vad som görs i rutinsjukvården och vad som borde göras kan minska genom träning i evidensbaserad medicin.

Foto: Colourbox

jämfört med 44 procent i kontrollgruppen ($P=0,02$), hazard-kvot 0,45 (95 procents konfidensintervall 0,20–0,95). Skillnaden förklarades till största delen av minskad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom i interventionsgruppen ($P=0,01$). Dödligheten i den primärvårdsbehandlade interventionsgruppen var jämförbar med den hos de specialistbehandlade patienterna (23 procent).

I samma nummer av Annals of Family Medicine påpekar David Davis från Association of American Medical Colleges i en ledarkommentar att våra resultat visar att fortlöpande utbildning av läkare har en viktig och nödvändig roll i all hälso- och sjukvård. Han uppmanar det medicinska samfundet att vidga sin definition av fortlöpande utbildning och tydligare förankra den i den kontext där de nya rönen ska användas.

Vår slutsats är att case-baserad träning i evidensbaserad praktik i primärvården var associerad med en minskad dödlighet efter tio år för patienter med kranskärslssjukdom. I ljuset av dessa resultat rekommenderar vi att återkommande fallbaserad och aktiverande metodik också provas för fortlöpande utbildning inom andra sjukdomsområden.

Anna Kiessling

överläkare, specialist i internmedicin och kardiologi, med dr, universitetslektor

Peter Henriksson

överläkare, professor i kardiologi; båda Karolinska institutet, institutionen för kliniska vetenskaper, Danderyds sjukhus

Kiessling A, et al. Ann Fam Med. 2011;9(3):211–8.
Davis D. Ann Fam Med. 2011;9:198–200.

Ingen effekt av tillväxtfaktorterapi mot ischemi

Tillväxtfaktorn NV1FGF (non-viral 1 fibroblast growth factor) har prövats som genterapi mot kritisk extremitetsischemi, och tidiga studier har givit lovande resultat. Men nu visar en omfattande fas 3-studie som presenteras i Lancet att behandlingen inte ger effekt.

Studien har bedrivits vid 171 centra i 30 länder och omfattar totalt 525 patienter med kritisk extremitetsischemi. Deltagarnas snittålder uppgick till 70 år, och ingen var yngre än 50 år. Drygt hälften, 53 procent, hade diabetes medan 47 procent hade kranskärslssjukdom. Ingen av patienterna kunde behandlas med revaskularisering (ballongvidgning). Deltagarna lottades till två grupper. Behandlingsgruppen gavs intramuskulära injektioner av genen för NV1FGF i det drabbade benet. Injektionerna gavs upprepade gånger med två veckors mellanrum, totalt gavs åtta injektioner.

Författarna har tittat på andelen patienter i respektive grupp som avled eller amputerades och i så fall efter hur lång tid detta skedde efter att behandlingen sattes in. Resultaten kan sammanfattas med att man inte har funnit några statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna, vilket således innebär att genterapi inte ger effekt.

Författarna skriver att kritisk extremitetsischemi är en stor klinisk utmaning. De konstaterar också att resultaten illustrerar de generella svårigheterna i att skapa en behandling som bygger på att man påverkar en enskild gen. Dessutom är det svårt att överföra resultaten från prekliniska experiment där en behandling testats på friska djur till vad som sker när multisjuka äldre människor ges samma behandling.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Belch J, et al. Lancet. 2011;377:1929–37.
doi: 10.1016/S0140-6736(11)60394-2

»... resultaten illustrerar de generella svårigheterna i att skapa en behandling som bygger på att man påverkar en enskild gen.«

Mortaliteten i HIV sjunker i Kina

I Kina sjunker mortaliteten i HIV. Det visar en sammanställning som presenteras i Lancet. HIV har varit mycket tabubelagt i Kina, och fram till för knappt tio år sedan vägrade myndigheterna i princip att medge att det fanns HIV-smittade kineser. Läget förändrades 2002 då en nationell satsning för att ge smittade tillgång till antiviral behandling påbörjades. Dessutom erkände myndigheterna att det fanns HIV-smittade i Kina; antalet angavs till upp mot en miljon människor.

Den aktuella studien bygger på nationella epidemiologiska data, och författarna har tittat på utvecklingen av andelen HIV-smittade i Kina över 15 års ålder som, givet att de uppfyller behandlingskriterierna, får tillgång till antiviral behandling. Forskarna har undersökt hur situationen utvecklats från 1985 till 2009. Man behöver dock bara gå tillbaka till 2002 då andelen smittade som gavs möjlighet till behandling var »i princip noll«, skriver författarna. I slutet av 2009 beräknas andelen ha stigit till 63 procent. Samtidigt har mortaliteten bland smittade sjunkit från 39,3 per 100 personår under 2002 till 14,2 per 100 personår under 2009.

Den nationella satsningen har i stor utsträckning varit riktad till landsbygden. En grupp som man framgångsrikt

satsat på är individer som smittats via blodtransfusioner, medan missbrukare och prostituerade som smittats med HIV är negligerade grupper. För HIV-positiva injektionsmissbrukare beräknas tex att andelen som ges behandling uppgick till 43 procent under 2009 (jämfört med 63 procent för samtliga HIV-smittade i Kina) medan mortaliteten för samma grupp och vid samma tidpunkt anges till 15,9 dödsfall per 100 personår (jämfört med 14,2 för samtliga HIV-smittade i Kina).

Intressant att notera är att bland injektionsmissbrukare som stod i kontakt med metadonkliniker var det betydligt fler som fick behandling. Dessutom var mortaliteten lägre än bland missbrukare utan kontakt med en metadonklinik.

På ledarplats i Lancet applåderas de kinesiska ansträngningarna som gjorts. Givet landets storlek, folkmängd och den geografiska spridningen av de smittade är resultaten imponerande. Men man konstaterar samtidigt att mycket arbete återstår. HIV-positiva är fortfarande stigmatiserade i Kina, det finns tex sjukhus som vägrar behandla smittade. Författarna understryker också att HIV överlag diagnostiseras sent i sjukdomsförloppet i Kina. Dessutom tar det ofta flera månader efter diagnos innan behandlingen påbörjas. Tidigare



Foto: Colourbox

Kinas satsning på att ge HIV-smittade antiviral behandling, som startade 2002, har fått effekt.

diagnostik och behandling är således centrala områden att fokusera på. Lika så efterfrågas insatser för att hjälpa i dag negligerade grupper, däribland injektionsmissbrukare, sexarbetare och minoritetsgrupper. En metod som föreslås är att införa omfattande HIV-screening för dessa grupper.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Zhang F, et al. Lancet. Epub 19 maj 2011.
doi: 10.1016/S1473-3099(11)70097-4

Ingen stor ökning av endokardit trots minskad antibiotikaprofylax

En radikal minskning av antibiotikaprofylax vid tandingrepp har skett i England utan att någon stor ökning i antalet fall av infektiös endokardit inträffat. Det visar en analys i BMJ.

År 2008 gick NICE (Englands motsvarighet till SBU) ut med kontroversiella nya riktlinjer, där man aktivt avrådde från antibiotikaprofylax vid invasiva ingrepp (oftast tandingrepp) på patienter som ansågs ha risk för endokardit (tex ett kardiellt blåsljud eller reumatisk feber i anamnesen). Skälet var bristen på evidens för effektiviteten av sådan profylax. Andra länder behöll dock riktlinjerna för patienter som ansågs ha särskilt hög risk (exempelvis på grund av mekanisk hjärtklaff).

I en brittisk studie har man nu granskat den nationella trenden i incidensen av infektiös endokardit efter att dessa nya riktlinjer implementerats, från mars 2008 till april 2010. 92 procent av för-

skrivningen före implementeringen skedde via tandläkare. Generellt verkar följsamheten till riktlinjerna ha varit god: förskrivningen av antibiotika som profylax (singeldos amoxicillin 3 g eller klindamycin 600 mg) har gått ner med nästan 80 procent ($P < 0,001$) efter införandet.

Vid tiden för de nya riktlinjernas införande fanns redan en signifikant uppåtgående trend i incidensen av infektiös endokardit. Ingen stor ökning kunde påvisas efter införandet, och analyserna kan utesluta att en ökning med mer än 9 procent skett. Man kunde även utesluta att dödsfallen ökade mer än 12 procent, trots att förskrivningen alltså minskat radikalt. På grund av studiens begränsade statistiska styrka kunde dock inte en mindre ökning uteslutas säkert.

20 procent av profylaxförskrivningen kvarstår också i nuläget i England, och

»Generellt verkar följsamheten till riktlinjerna ha varit god: förskrivningen av antibiotika som profylax ... har gått ner med nästan 80 procent ($P < 0,001$) efter införandet.«

det är möjligt att vissa tandläkare/läkare i praktiken tillämpar modifierade principer där patienter med tex mekanisk hjärtklaff ändå förskrivs profylax inför invasiva ingrepp. Därför kan resultaten inte säkert säga att sådana högriskpatienter inte har nytta av behandlingen – för detta behövs randomiserade studier.

Karin Sundström
läkare, doktorand,
Karolinska institutet, Stockholm

Thornhill MH, et al. BMJ. 2011;342:d2392.

Vanligt med abort av flickor i Indien

Det är vanligt att indiska flickor aborteras om familjen sedan tidigare har en dotter. Det visar en studie som presenteras i *Lancet*. Författarna har tittat på ett nationellt representativt urval och därefter beräknat skillnader i antalet födda pojkar och flickor vid tre tidpunkter: 1990, 1998 och 2005.

Resultaten är onekligen alarmerande. Om man tittar på familjer där det första barnet var en flicka så var det betydligt vanligare att det andra barnet var en pojke. Under 1990 föddes 906 flickor per 1000 pojkar i familjer där det första barnet var en flicka. År 2005 hade skillnaderna ökat till 836 flickor per 1000 pojkar. Störst skillnader noterades i familjer som fått två döttrar. I dessa föddes det som tredje barn 768 flickor per 1000 pojkar. Skillnaderna noteras bara för barn nummer två och tre givet att dessförinnan födda barn var flickor.

Om man tittar på kön för det förstfödda barnet så noterades inte några skillnader mellan könen. Inte heller noterades några skillnader för barn nummer två i ordningen om det förstfödda barnet var en pojke. Geografiskt noteras att det tidigare var vanligare med fler pojkar i norra och västra Indien, men under det senaste decenniet har skillnaderna spridit sig till hela landet.

Vad som är värt att notera är att skillnaderna var större, dvs det föddes färre flickor än pojkar i familjer som redan hade en dotter, för mödrar med lång utbildning och familjer med god ekonomi. Det faktum att abort av flickor tycks vara vanligare i socioekonomiskt privi-

legerade grupper innebär att man inte kan hoppas att ekonomisk utveckling och förbättrad levnadsstandard kommer att bidra till att trenden vänder, skriver författarna.

Forskarna beräknar att 3,1–6,0 miljoner aborter av flickor på basis av kön, så kallade selektiva aborter, skedde i Indien under 2000-talets första decennium, vilket innebär att det dagligen skedde 800–1600 aborter.

Under 1990-talet beräknades antalet aborterade flickor på basis av kön ha uppgått till 1,2–4,0 miljoner, och under

1980-talet är estimatet upp mot 2,0 miljoner.

Att göra abort på grund av kön är inte legalt i Indien, men detta efterlevs dåligt. Ett par hundra läkare har anmälts för att utföra selektiva aborter, men bara en bråkdel av dessa anmälningar har resulterat i fällande domar. I Indien har en genomsnittlig familj 2,6 barn, en siffra som för övrigt fallit kraftigt under de senaste decennierna.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Jha P, et al. *Lancet*. 2011;377:1921-8.
doi:10.1016/S0140-6736(11)60649-1

Kroniskt trötthetssyndrom kan bero på encefalitretning

Myalgisk encefalomyelit, eller kroniskt trötthetssyndrom, är en hittills oförklarad kronisk trötthet som inte går att vila bort. Borrelios kan efter behandling följas av ett syndrom som liknar myalgisk encefalomyelit.

Ett fynd i USA som rapporterades i oktober 2009 i *Science* visade att ett retrovirus (XMRV) fanns hos 68 procent av patienter med myalgisk encefalomyelit. Fyndet väckte stor uppmärksamhet. I samarbete med professor Jonas Blomberg, klinisk virologi, Uppsala universitet, har vi undersökt blod och plasma från 78 patienter med myalgisk encefalomyelit men inte kunnat verifiera förekomst av XMRV [opubl data]. Flera rapporter finns redan publicerade som inte heller kunnat påvisa XMRV vid myalgisk encefalomyelit.

Nyligen har en intressant artikel publicerats, som rapporterade resultat av ett samarbete mellan flera amerikanska grupper och professor Jonas Bergquist vid Uppsala universitet (avdelningen för fysikalisk och analytisk kemi).

Cerebrospinalvätska (CSF) från patienter med myalgisk encefalomyelit (n=43) och från patienter med »post treatment Lyme disease» (nPTLS), dvs patienter med behandlad borrelios men med kvarstående symtom som vid myalgisk encefalomyelit (n=25), analyserades och jämfördes med CSF från friska kontroller. Förändringar sågs i CSF-proteomet i form av att de kliniska grupperna hade signifikant fler proteiner än de friska kontrollerna. CSF från patienter med nPTLS innehöll 2 768 olika pro-

»Förändringar sågs i CSF-proteomet i form av att de kliniska grupperna hade signifikant fler proteiner än de friska kontrollerna.«

teiner, från patienter med myalgisk encefalomyelit 2 783, medan kontrollerens CSF innehöll 2 630 olika proteiner. Proteinmönstret skilde delvis de två kliniska grupperna åt, vilket pekar på att det syndrom man ser vid nPTLS inte är helt identiskt med det man ser vid myalgisk encefalomyelit.

Om dessa fynd kan säkerställas kommer de att ha stor betydelse för patienter med myalgisk encefalomyelit eller nPTLS. Vid myalgisk encefalomyelit finns för närvarande inga biologiska markörer eller tekniska medicinska undersökningar som kan säkerställa diagnosen. Patienterna ser i de flesta fall dessutom helt friska ut. Frånvaro av objektiva diagnoskriterier gör att inte bara representanter från Försäkringskassan utan även kolleger inom primärvården (som har vårdansvaret för dessa patienter) kan ifrågasätta diagnosen och kanske, vad viktigare är, ifrågasätta patientens funktionsstörning.

Carl-Gerhard Gottfries

professor emeritus, Gottfries Clinic AB;
institutionen för neurovetenskap och
fysiologi, Göteborgs universitet

Schutzer SE, et al. *PLoS One*. 2011;6(2):e17287.



Det föds fler pojkar än flickor i indiska familjer som redan har en dotter, särskilt i familjer med god ekonomi. Foto: Colourbox

Känslan för rättvisa är inbyggd i hjärnan

autoreferat. I en ny studie från Karolinska institutet och Handelshögskolan i Stockholm visar vi att hjärnan har inbyggda basala mekanismer för att implementera rättvisa. Denna reaktion utgår från amygdala, en äldre del av hjärnan. I studien utmanades försökspersonernas känsla för rättvisa av en förslagsgivare i ett ekonomiskt rättvisespel samtidigt som deras hjärnaktivitet mättes. Vid orättvisa förslag straffade försökspersonerna förslagsgivaren även om det kostade dem själva pengar. Ett bensodiazepinpreparat (oxazepam) som dämpar aktiviteten i amygdala minskade reaktionen mot orättvisa.

Studien utgick från det allmänmänskliga beteendet att reagera med aggressivitet när en annan människa behandlar oss orättvist. 35 försökspersoner fick spela ett ekonomiskt rättvisespel (Ultimatumspelet). Spelet går ut på att en förslagsgivare föreslår för en mottagare hur en bestämd summa pengar ska fördelas mellan dem båda. Mottagaren av förslaget kan tacka ja till fördelningen, och då realiserar förslaget. Men om mottagaren tackar nej får ingen av deltagarna några pengar.

Ett exempel: Om summan som ska fördelas är 100 kronor och förslaget blir 50 kronor vardera så tackar alla mottagare ja till detta eftersom det upplevs som rättvist. Men om förslaget är att

mottagaren får 20 kronor och förslagsgivaren tar 80 kronor så upplevs det som orättvist. I ungefär hälften av fallen slutar det med att mottagaren tackar nej till hela uppgörelsen även om det kostar dem 20 kronor, vilket från ett ekonomiskt perspektiv betraktas som irrationellt. Däremot straffas förslagsgivaren genom detta beteende, vilket kan ses som en aggressiv handling.

I den aktuella studien fick försökspersonerna (mottagarna) antingen oxazepam eller placebo samtidigt som de spelade rättvisespellet. Genom att mäta försökspersonernas hjärnaktivitet med MR-kamera under spelets gång kunde vi se att det område i hjärnan som styr dessa ekonomiska beslut återfinns i amygdala. I kontrollgruppen som fick placebo var benägenheten att reagera med aggressivitet och straffa personen som föreslagit den orättvisa fördelningen av pengar direkt kopplad till ökad aktivitet i amygdala.

Men försökspersonerna som fått oxazepam hade lägre aktivitet i amygdala samtidigt som de var mer benägna att acceptera en orättvis fördelning av pengarna – trots att de på direkt förfrågan fortfarande upplevde förslagen som lika orättvisa. Det fanns även en skillnad mellan könen: män reagerade mer aggressivt på orättvisa förslag än kvinnor i kontrollgruppen, med motsvaran-



Foto: Colourbox

Benägenheten att reagera aggressivt och straffa den som föreslagit en orättvis fördelning av pengarna var kopplad till ökad aktivitet i amygdala.

de skillnad i aktivitet i amygdala. Denna skillnad mellan könen återfanns inte i gruppen som fick oxazepam.

Amygdala är en evolutionsmässigt äldre del av hjärnan som styr känslor av vrede och rädsla. I tidigare forskning har föreslagits att förmågan att fatta ekonomiska beslut återfinns i hjärnbarkens pannlober. Vår studie visar att det inte bara är processer i hjärnbarken som avgör den här typen av ekonomiska rättvisebeslut, som man tidigare trott. Men våra fynd kan också ha etiska implikationer eftersom användning av vissa läkemedel helt uppenbart kan påverka beslutsfattandet.

Katarina Gospic

med dr, doktorand, MR-centrum, Karolinska institutet, institutionen för klinisk neurovetenskap, Stockholm

Gospic K, et al. PLoS Biol. 2011;9(5):e1001054. doi: 10.1371/journal.pbio.1001054

Genmutation vid myelodysplastiskt syndrom med låg risk kan förutsäga sjukdomsprogress

TP53-mutationer kan kopplas till sjukdomsprogression bland patienter med myelodysplastiskt syndrom som bedömts ha endast låg eller intermediär risk. Nya sekvenseringsmetoder kan leda till bättre kliniska beslut, enligt en analys i Journal of Clinical Oncology.

Mutationer i TP53-genen (som kodar för tumörsuppressorn p53) har dålig prognos beträffande flera hematologiska malignitetssjukdomar, inkluderande akut myeloisk leukemi och myelodysplastiskt syndrom. TP53-mutationer hittas dock sällan bland patienter med myelodysplastiskt syndrom av låg- eller intermediärrisktyp om man använder konventionella metoder.

En internationell forskargrupp visar nu att man genom att använda känsligare djupsekvensering kan identifiera

mutationer i TP53 även bland dessa patienter.

55 konsekutiva patienter med myelodysplastiskt syndrom och del(5q)-syndrom gav upprepade benmärgsprov, som analyserades. TP53-mutationer detekterades hos tio patienter redan i tidig fas av sjukdomen. Mutationerna var lika vanliga bland patienter med såväl låg risk som intermediär 1-risk och kunde kopplas till utveckling av akut myeloisk leukemi (5 av 10 mot 7 av 45 patienter; $P=0,045$). 9 av de 10 patienterna med mutationen hade mer än 2 procent benmärgsprogenitorer med stark p53-färgning.

Sannolikheten att svara helt på behandlingen med lenalidomid var lägre bland patienterna med mutationen i TP53 ($P=0,024$). Mutationen sågs i det första benmärgsprovet från alla 10 pa-

tienter med mutationen, men den sågs inte alls under uppföljningen bland de 45 utan mutationen i det första provet. Detta tyder på att förändringen sker tidigt i sjukdomsförloppet.

5q-syndromet har angetts ha fördelaktig prognos men är troligen en heterogen sjukdom, och förfinad karakterisering vore av värde. Kanske kan mutationsscreening med dessa metoder vara motiverad, särskilt som kostnaderna för sekvensering minskar och möjligheterna till individualiserad behandling därmed ökar.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Jädersten M, et al. J Clin Oncol. Epub 25 april 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8576