

Stärkelselösning gav ökad mortalitet i randomiserad prövning

Frågan om tillförsel av kolloid lösning av typen hydroxyetylstärkelse (HES) i samband med sepsis och septisk chock har varit föremål för diskussion. För ett antal år sedan publicerades VISEP-studien, som visade på ökad förekomst av njurskada i samband med tillförsel av HES för denna typ av patienter [N Engl J Med. 2008;358:125-39]. I studien användes emellertid en äldre högmolekylär lösning (200 kDa).

I dag används främst lågmolekylära lösningar, 130 kDa, med en substitutionsgrad kring 0,4 (4 av 10 glukosmolekyler har ersatts med hydroxylgrupper för att förhindra snabb nedbrytning). Nyligen publicerades en mindre studie (CRYSTMAS) som inte visade några skillnader vid randomisering av 6-procentig HES 130/0,4 (Voluven) mot fysiologiskt koksalt. Dock fanns en tendens till överdödighet i interventionsgruppen [Crit Care. 2012;16(3):R94].

Nu har Scandinavian starch for severe sepsis/septic shock (6S)-studien publicerats i New England Journal of Medicine. Studien är en dansk blindad, parallell multicenter-gruppstudie, som inkluderade 804 patienter som antingen erhöill 6-procentig HES 130/0,4 i balanserad lösning (Tetraspan) eller

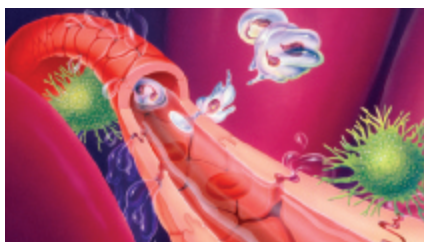


Foto: SPL/BL

Tillförsel av HES vid svår sepsis ökade risken för död i denna skandinaviska studie.

Ringer-acetat. Forskningslösningen kunde ges under hela studieperioden, som var upp till 90 dagar. Medianmängden blev 3000 ml stärkelse (interkvartiler 1507, 5100) i interventionsgruppen och 3000 ml Ringer-acetat (2000, 5750) i kontrollgruppen (P=0,20). Resultatet visade en signifikant ökad mortalitet i interventionsgruppen vid 90 dagar (riskkvot, RR, 1,17; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,01–1,36, P=0,03). Här fanns också en ökad risk för beroende av dialys vid 90-dagarskontrollen.

HES ökade den absoluta risken för död med 8 procent. I interventionsgruppen gavs signifikant mer blodprodukter (RR 1,20; 95 procents CI 1,07–1,36, P=0,002). Koagulationsproblem och/eller långvarig upplagring av HES-molekyler kan vara orsaker till detta.

6S-studien är mycket välgjord och har inga större brister, möjligen saknas data om hemodynamisk monitorering och övriga vårdinsatser. Man anger att alla centra följt internationella riktlinjer. Studien var dock stor och väl randomiserad. Då mängderna av kolloider överensstämmer med tillförsel av Ringer-acetat i kontrollgruppen har det också ifrågasatts om volymeffekten vid sepsis med svårt endotelläckande patienter verkligen skiljer sig mellan kolloider och kristalloider.

Slutsatsen blir att vi rimligen helt bör avstå stärkelselösningar till patienter med svår sepsis och använda andra lösningar för att om möjligt nå bättre hemodynamisk stabilitet. En stor randomiserad studie (CHEST) med 6-procentig HES 130/0,4 aviseras senare under året. Vi får se om denna studie ger liknande resultat.

Christer Svensén

överläkare, docent, institutionen för klinisk forskning och utbildning, VO anestesi- och intensivvård, Karolinska institutet, Södersjukhuset, Stockholm

Perner A, et al. N Engl J Med. 2012;367(2):124-34; 2012;367(5):481.

Behandling av kronisk yrsel genom egen träning

Kronisk yrsel kan förbättras med hjälp av ett broschyrbaserat träningsprogram, gärna i kombination med telefonsupport. Det rönet publiceras i BMJ.

Vestibulär rehabilitering, dvs träningsprogram inriktade på att använda ögon-, huvud- och kroppsrörelser för att stimulera det vestibulära systemet, rekommenderas vid ett antal olika yrseltillstånd, som perifer vestibulär störning, godartad lägesyrsel och multifaktoriell yrsel. Patientgruppen är därmed vanlig i primärvården.

I en brittisk studie ville man undersöka graden av framgång när patienterna själva utförde dessa övningar med hjälp av en broschyr som beskrev ett 12-veckors träningsprogram eller med både broschyren och stöd av telefonterapeut. 337 patienter med kronisk yrsel (i snitt mer än fem år) randomiserades därför

till antingen broschyr, broschyr plus telefonsupport eller sedvanlig medicinsk behandling för sin yrsel. Telefonsupporten innebar, förutom broschyren, upp till tre korta telefonsessioner med en vestibulärterapeut. Primärutfallet var symtomgrad på en validerad yrselskala (Vertigo symptom scale – short form), där 0 är bäst.

Vid tolv veckor skilde sig inte symtomgraden mellan de olika behandlingsgrupperna. Vid ett år låg dock kontrollgruppen (sedvanlig medicinsk behandling) kvar på runt 11 på symtomskalan, men de båda behandlingsgrupperna hade minskat till runt 8 poäng (P-värde för skillnaden 0,014 respektive 0,01). Andelen subjektivt påtagligt förbättrade patienter vid ett år var 60 procent i broschyr plus telefon-gruppen jämfört med 33 procent i kontrollgruppen. Man

beräknade att fem patienter (95 procents konfidensintervall 3–12) skulle behöva behandling med broschyr plus telefon för att en patient skulle rapportera subjektiv förbättring vid ett år.

I en separat analys beräknades båda behandlingarna vara kostnadseffektiva. Telefontillägget var dock mer kostnadseffektivt först vid antaganden om högre värde per antal kvalitetsjusterade levnadsår. Det bör tilläggas att utfallet inte skilde sig vid tolv veckor eftersom även kontrollgruppen förbättrades och behandlingseffekten även kan ha berott på psykologiska effekter, särskilt i telefonsupportgruppen.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Yardley L, et al. BMJ 2012;344:e2237. doi:10.1136/bmj.e2237

Positiva försök med C-peptid vid typ 1-diabetes

autoreferat. En artikel som nyligen publicerats i Diabetes sammanfattar nya fynd rörande C-peptidens fysiologi och de positiva effekter som observerats vid behandling med C-peptid tillsammans med insulin vid långtidsskomplikationer till typ 1-diabetes. C-peptid är uppbyggd av 31 aminosyror som avskiljs från proinsulin när insulin bildas i bukspottkörteln betaceller. Peptiden frisätts tillsammans med insulin och cirkulerar i blodet i låga koncentrationer (ca 0,5–3 nmol/l). Plasmakoncentrationen av C-peptid är ett mått på betacellernas funktion och används sedan länge i kliniskt arbete för att särskilja typ 1- och typ 2-diabetes.

Fynd under det senaste decenniet visar att C-peptid binder specifikt till de flesta cellmembran, aktiverar ett $G\alpha$ -protein och stimulerar inflödet av kalcium till cellerna. Detta leder till aktivering av dels en intracellulär signalkaskad, vars sluteffekter inkluderar stimulering av Na^+/K^+ -ATPas och endotelialt kväveoxidsyntetas (eNOS), dels en rad transkriptionsfaktorer, vilka i sin tur inverkar på bl a celltillväxt, apoptos och inflammatoriska processer.

Tillförsel av C-peptid till diabetiska råttor med perifer neuropati har visat att peptiden stimulerar Na^+/K^+ -ATPas och eNOS i nervvävnad samt aktiverar neurotrofiska faktorer (NGF, NT3 och IGF-1), vilket resulterar i ökad nervledningshastighet och regress av strukturella förändringar i perifera nerver. Även diabetisk nefropati kan påverkas i gynnsam riktning med C-peptidbehandling; minskad albuminutsöndring och regress av glomerulär mesangial expansion har påvisats i djurstudier.

Studier på unga patienter med typ 1-diabetes visade att behandling med C-

peptid minskade både glomerulär hyperfiltration och albuminutsöndring i urin. En korsstudie, där 21 patienter behandlades i tre månader med C-peptid respektive placebo, visade att C-peptid utöver signifikant minskning av albuminutsöndring hade gynnsam inverkan på kardiell autonom dysfunktion.

De två hittills största kliniska prövningarna med C-peptid genomfördes med indikationen perifer neuropati. I den första behandlades 49 patienter med typ 1-diabetes och lindrig neuropati i tre månader, och i den andra ingick 139 patienter där behandlingstiden var sex månader. Studierna visade att C-peptid, jämfört med placebo, hade positiv effekt på sensorisk nervledningshastighet, vibrationsperception och kliniska tecken vid neuropati. I sexmånadersstudien framgick dessutom att C-peptid hade gynnsam effekt på den erektila funktionen hos de manliga patienterna. Ingen skillnad förelåg med avseende på metabol kontroll eller blodtryck hos patienter som behandlades med C-peptid respektive placebo.

Förhoppningen är nu att en ny beredning av C-peptid, avsedd för subkutan injektion en gång per vecka, snart ska kunna utvärderas i en större klinisk prövning inom diabetesneuropati. Faller studien väl ut skulle den långverkande C-peptiden kunna erbjuda en ny behandling inom ett område där det i dag saknas kausal terapi.

Åsa Kallas

tekn dr, Cebix AB, Solna

John Wahren

professor emeritus, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, Solna

Wahren J, Kallas Å, et al. Diabetes. 2012;61:761-72.

Stamceller skördade efter döden

I Nature Communications presenteras en studie i vilken forskare från Frankrike skördade stamceller från en avliden människa. Det rör sig om funktionella mänskliga myoblaster (en typ av stamcell som bland annat bildar skelettmuskelceller) som skördades 17 dagar efter döden. I studien har man även lyckats skörda motsvarande celler från mus två veckor efter att djuret avlidit. Cellernas metabola aktivitet var kraftigt nedsatt, men de var vid liv. Att dessa celler kan överleva under svåra betingelser med dåligt blodflöde är välkänt, och det har spekulerats över om de skulle kunna överleva ett par dagar efter att en människa avlidit.

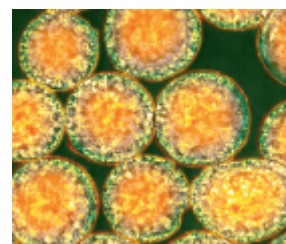
Nu visar det sig således att det fanns celler som var vid liv drygt två veckor efter att individen avlidit, betydligt längre än vad man tidigare trott möjligt. Författarna tror att rönen kan få konsekvenser bland annat vad gäller hur stamceller transporteras och förvaras.

Värt att notera är att författarna inte undersökt förekomsten av funktionella myoblaster hos människor som varit avlidna längre än 17 dagar. Detta kan således innebära att det finns en möjlighet att cellerna kan överleva ännu längre än 17 dagar efter döden.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Latil M, et al. Nat Commun. 2012;3:903.
doi: 10.1038/ncomms1890



Forskare har lyckats skörda stamceller som var vid liv drygt två veckor efter att individen avlidit.

Foto: SPL/IBL

Ytterligare stöd för att migrän utan aura har en ärftlig komponent

I Nature Genetics presenteras en studie där man letat efter områden i arvsmassan som kan kopplas till migrän utan aura. Författarna har utgått från 2326 patienter med tillståndet och 4580 friska kontroller. Man har haft tillgång till samtliga deltagares kompletta genom.

Sammanfattningsvis har man kunnat koppla sex områden i genomet till sjukdomen. Två av dessa är kända sedan

tidigare, medan resterande var okända i migränsammanhang. Resultaten har verifierats i ännu ett material med genetisk analys från 2508 individer med migrän och 2652 friska kontroller.

Studien ger ytterligare stöd för att det finns en ärftlig komponent i migrän. Man påpekar att det ännu inte är klart vilken roll respektive område i genomet spelar i sjukdomsutvecklingen

och understryker att genforskningen kring migrän ännu är i sin linda. Migränprevalensen beräknas till 10–15 procent, och kvinnor dominerar. I USA beräknas migrän orsaka 25 miljoner förlorade arbetsdagar per år.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Freilinger T, et al. Nat Genet. 2012;44(7):777-82.

Nedkylning skyddade för tidigt födda

Förlossningsasfyxi hos nyfödda omfattar kombinationen syrebrist och ned-satt blodförsörjning. Detta kan i svåra fall leda till hypoxisk ischemisk encefalopati, dvs hjärnskada.

Nu visar en amerikansk studie presenterad i New England Journal of Medicine att nedkylning skyddar för tidigt födda barn med förlossningsasfyxi. Studien är inte den första inom fältet, men tidigare undersökningar har haft kortare uppföljningsperioder, normalt kring 18–24 månader.

I den aktuella studien har författarna tittat på en längre period, då man sju år efter förlossningen undersökt hur många av barnen som avlidit eller hade en IQ under 70. Totalt omfattar studien 190 barn som föddes under perioden 2000–2003; 97 av dessa barn genomgick kylbehandling och 93 utgjorde kon-

troller, som fick sedvanlig behandling.

Vid uppföljningen efter sju år noterades att 27 barn (motsvarande 28 procent) i kylbehandlingsgruppen avlidit jämfört med 41 (44 procent) i kontrollgruppen. Slår man samman både avlidna barn och barn med en IQ under 70 så uppfyllde 46 barn (47 procent) i behandlingsgruppen något av dessa effektmått, medan antalet var 58 (62 procent) i kontrollgruppen.

Det var just kombinationen av både avlidna barn och barn med IQ under 70 som var studiens primära effektmått, men för detta sammanslagna mått var skillnaden mellan grupperna inte statistiskt signifikant; det var däremot skillnaderna i antalet avlidna barn.

Författarna noterade också att barn som genomgått kylbehandling överlag inte var drabbade av neurologiska se-

»Författarna noterade också att barn som genomgått kylbehandling överlag inte var drabbade av neurologiska sequelae ...«

quelae men hade lägre genomsnittlig IQ än kontrollerna.

Hypotermibehandling vid förlossningsasfyxi omfattar nedkylning av hela kroppen till mellan 33 och 34 grader och pågår i tre dygn; därefter höjs kroppstemperaturen sakta. Behandlingen påbörjas senast sex timmar efter förlossningen.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Shankaran S, et al. N Engl J Med. 2012;366:2085-92.

Olika neurobiologiska orsaker bakom impulsivitet

I Nature Neuroscience presenteras en studie i vilken man undersökt ungdomars impulsivitet och kopplat denna till specifika regioner i hjärnan. Det är en ambitiös undersökning.

Forskarna har inkluderat 1896 14-åringar från Tyskland, England, Frankrike och Irland som alla genomgått funktionell magnetkameraundersökning av hjärnan. Det innebär att man letat efter områden i hjärnan med ökat blodflöde, vilket i sin tur är korrelerat med ökad aktivitet i området i fråga.

Ungdomarna genomgick ett test för impulsivitet, »stop-signal task«, där de instruerades att trycka på knappar enligt ett visst mönster. Men mitt i testet ändrades instruktionen plötsligt och utan förvarning, och ungdomarna instruerades i stället att inte trycka på några knappar. Forskarna mätte då hur snabbt deltagarna lyckades avbryta (inhibera) den planerade knapptryckningen. Dessutom tittade man på vad som hände i hjärnan när deltagarna inhiberade knapptryckningen.

Med hjälp av faktoranalys, en statistisk metod, identifierade man sedan sex neurala nätverk som är kopplade till förmågan att inhibera den planerade aktiviteten, däribland nätverk i orbitofrontala kortext, där nedsatt aktivitet i stop-signal-testet för övrigt var kopplad till ökad sannolikhet att ha provat alko-



Foto: SPL/IBL

Det som utåt ter sig som samma fenomen, nämligen dålig impulsivitet, kan ha olika neurobiologiska orsaker, visar denna studie på ungdomar med och utan ADHD som provat/inte provat alkohol och droger.

hol eller droger, samt inferiort i frontalloben på höger sida.

Ungdomarna delades in i grupper efter om de hade en ADHD-diagnos och/eller hade provat alkohol, tobak eller droger. Det visade sig sammantaget att ungdomar med ADHD och ungdomar som provat alkohol och/eller droger hade svårare att inhibera sin planerade aktivitet (knapptryckningen) än de utan ADHD och som inte provat droger.

Det intressanta är dock att man såg oli-

ka mönster i hjärnan hos ungdomar med ADHD jämfört med ungdomar som provat droger när de inhiberade sin planerade aktivitet. Det innebär således att det som utåt ter sig som samma fenomen, nämligen dålig impulsivitet, kan ha olika neurobiologiska orsaker.

Dessutom innebär rönen, eftersom deltagarna är unga, att neurologiska förändringar kan spåras hos potentiella missbrukare redan innan missbruket bryter ut. Detta innebär således att man skulle kunna identifiera ungdomar som löper ökad biologisk risk att prova droger.

En uppenbar styrka med studien är dess omfattning med närmare 2000 deltagare. För att kunna identifiera de neurala nätverken krävs ett så pass omfattande material som detta; hade man tittat på exempelvis 20–50 ungdomar hade nätverken sannolikt inte upptäckts.

Författarna konstaterar att impulsivitet tycks vara en multidimensionell konstruktion som kan ha flera olika neurobiologiska orsaker. De planerar en uppföljning för att undersöka aktiviteten i hjärnan hos deltagarna efter två år.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Whelan R, et al. Nat Neurosci. Epub 29 apr 2012.
doi: 10.1038/nn.3092