

Vitamin C och E skyddar inte mot preeklampsi

Den aktivering av endotelceller och leukocyter som ses vid preeklampsi talar för att tillståndet är generellt inflammatoriskt. Detta tillsammans med fynd av ökad koncentration av biokemiska markörer för oxidativ stress har lett till hypotesen att tillförsel av antioxidanter skulle minska risken för preeklampsi. En tidigare, mindre, randomiserad studie har visat minskad kvot av PAI-1/PAI-2 (mått på endotel- och placentadysfunktion), och lägre frekvens av preeklampsi vid daglig tillförsel av 1 000 mg vitamin C och 400 IE vitamin E [1].

Förväntningarna på den större randomiserade, placebokontrollerade internationella multicenterstudien, kallad VIP-trial (<http://www.viptrial.com>), har därför varit stora [2, 3]. Studien inkluderar 2 410 västeuropeiska kvinnor med ökad risk för preeklampsi från graviditetsvecka 14+0 till 21+6, randomiserade enligt samma intervention och dos som tidigare.

Resultatet visar att behandling med vitamin C och E inte har någon skyddande effekt mot utveckling av preeklampsi, snarare tvärtom! Förekomsten av preeklampsi var lika i behandlings- som i placebogruppen, 15 respektive 16 procent; (riskkvot, RR, 0,97; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,80– 1,17).

Resultatet indikerar till och med ett svårare sjukdomsförlopp i behandlingsgruppen, där patienterna insjuknade 8 dagar tidigare (34 v + 0 d mot 35 v + 1 d), förlöstes tidigare (35 v + 6 d mot 36 v + 4 d), oftare krävde intravenös antihypertensiv behandling (3 respektive 1 procent; RR 1,94; 95 procents CI 1,07– 3,53), magnesiumsulfatinfusion (4 respektive 2 procent; RR 1,81; 95 procents CI 1,13– 2,91) samt antenatal kortisonbehandling för fetal lungmognad (15 respektive 11 procent; RR 1,35; 95 procents CI 1,09– 1,66) än kontrollerna.

Barn födda i behandlingsgruppen hade signifikant lägre födelsevikt (28 procent, n=387, mot 24 procent, n=335; RR 1,15; 95 procents CI 1,02– 1,30), och fler hade navelsträngs-pH <0,7 (20/675; 3 procent mot 9/657, 1 procent; RR 2,18; 95 procents CI 1,00– 4,76) än barn i kontrollgruppen.

Den viktigaste slutsatsen från denna välgjorda studie är att det idag inte finns nå-



Foto: Science Photo Library

Det finns skäl att snarare avråda från att ge antioxidanter profylaktiskt till gravida i högriskgrupper.

gon grund för profylaktisk behandling med vitamin C och E i ovan beskrivna doser till gravida med hög risk att utveckla preeklampsi. Snarare finns det skäl att avråda, eftersom behandling ser ut att kunna skada. Huruvida resultatet påverkas av nutritionsstatus eller andra risknivåer kvarstår att visa, och flera studier pågår för närvarande i olika delar av världen.

Charlotta Grunewald
Karolina Kublickiene

docent, kvinnokliniken,
Södersjukhuset, Stockholm
med dr, kvinnokliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

1. Chappel LC, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomized trial. *Lancet*. 1999;354:810-6.

2. Poston L, et al, for the Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP-trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1145-54.

3. Lindheimer MD, et al. Antioxidant supplementation in pre-eclampsia. *Comment. Lancet*. 2006;367:1119-20

NT-proBNP bör mätas vid oklar andfåddhet

De natriuretiska peptiderna BNP och NT-proBNP är till hjälp vid diagnostik och behandling av patienter med hjärtsvikt. Man har även visat att de är bra prognostiska indikatorer för patienter med hjärtsvikt, koronarsjukdom, lungemboli och efter hjärttransplantation.

Syftet med arbetet av Januzzi och medarbetare [1] var att studera det prognostiska värdet av NT-proBNP hos patienter som söker på en akutmottagning på grund av oklar andfåddhet. Materialet omfattar 599 patienter med oklar andfåddhet. 91 patienter dog under första året. De som dog hade signifikant högre nivåer av NT-proBNP än överlevande (3 277 pg/ml vs 299), var äldre (72 vs 61 år), hade lägre systoliskt blodtryck, sämre NYHA-klass, sämre njurfunktion och högre hjärtfrekvens.

Den starkaste oberoende prognostiska prediktorn för mortalitet var NT-proBNP, där ett beslutsvärde >986 pg/ml indikerade hög risk för död. Författarnas konklusion är att det är viktigt att ta NT-proBNP på patienter som söker på en akutmottagning på grund av oklar andfåddhet för att selektera fram riskpatienter med hög risk för död inom ett år.

Författarna poängterar att det tidigare inte har gjorts studier som belyst det prognostiska värdet av NT-proBNP under så lång tid. Det finns dock ett antal studier som belyser detta värde på olika typer av patienter. Vi har själva publicerat en 6-årsuppföljning av ett selekterat primärvårdsmaterial av äldre patienter med symtom förenliga med hjärtsvikt och där majoriteten hade dyspné [2].

Föreliggande studie förstärker bilden av det prognostiska värdet av NT-proBNP. Rekommendationen att ta NT-proBNP/BNP på patienter med oklar andfåddhet som söker på en akutmottagning kan varmt rekommenderas.

Ulf Dahlström

professor, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

1. Januzzi JL, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med*. 2006;166:315-20.

2. Alehagen U, et al. Risk of cardiovascular death in elderly patients with possible heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) and the aminoterminal fragment of ProBNP (N-terminal proBNP) as prognostic indicators in a 6-year follow-up of a primary care population. *Int J Cardiol*. 2005;100:125-33.

Inga bevis för att amalgam är farligt

JAMA Frågan om huruvida kvicksilver från eget amalgam har negativa effekter på hälsan har diskuterats i mer än hundra år. Tvärsnittsstudier som jämfört hälsotillstånd med mängden amalgam har i huvudsak utfallit negativt, och några få experimentella studier har varit svårvärderade. Patienter med symtom som tagit bort sina amalgamfyllningar har oftast rapporterat förbättring.

De första randomiserade, kontrollerade studierna har nu rapporterats. De har utförts på barn. I NECAT (New England Children's Amalgam Trial) randomiserades 534 barn (6–10 år) från Boston och Maine till behandling av karies med amalgam eller komposit (»plast«) och följdes upp under fem år. Primära utfall var resultat på Wechsler Intelligence Scale (»IQ«) efter fem år, men även andra neuropsykologiska variabler samt påverkan på glomerulär njurfunktion (albuminutsöndring) rapporteras [1].

Under femårsperioden behandlades i genomsnitt 15 tandytor per barn med amalgam eller komposit, och urinkvicksilver steg – som väntat – något i amalgamgruppen. Inga påtagliga skillnader sågs mellan grupperna efter fem år. Efter justering för ett antal kovariater sågs en genomsnittlig ökning av IQ med 3,1 enheter i amalgamgruppen mot 2,1 enheter i kompositgruppen (P=0,2). Urinalbumin efter fem år var 7,5 mg/g kreatinin i amalgamgruppen och 7,4 mg/g i kompositgruppen (medianer; P=0,6).

Inte heller noterades någon skillnad mellan grupperna avseende självrapporterade symtom eller sjukdomar under uppföljningstiden. Författarna konstaterar att studien inte var upplagd för att påvisa

sällsynta effekter hos eventuella särskilt känsliga barn, men att resultaten inte ger stöd för att välja komposit före amalgam av säkerhetsskäl.

En väsentligen likadan studie, men med sju års uppföljning, gjordes på barn i Portugal och visade samma resultat, dvs ingen påverkan på neuropsykologiska test eller mikroalbuminuri [2]. Det fanns inte heller någon skillnad mellan grupperna när det gäller andra specifika sjukdomar under perioden. Författarna noterar att efter fem år fanns en tendens till sämre odontologiskt status (större behov av förnyad kariesbehandling) i kompositgruppen och att det fanns vissa misstankar om negativa effekter även av beståndsdelar i komposit. Man anser att studien ger stöd för fortsatt användning av amalgam när det gäller barn. Båda studierna finansierades av NIH, USA.

I en ledarkommentar anser Herbert Needleman att man trots allt måste vara försiktig med slutsatserna och t ex överväga om det kan finnas en liten grupp särskilt känsliga barn.

Urinkvicksilverhalterna hos de amerikanska barnen var jämförbara med vad vi numera finner hos svenskar med ett begränsat antal amalgamfyllningar. Hos barnen i Portugal var nivåerna något högre men ungefär jämförbara med vad man finner hos svenskar med ovanligt många amalgamfyllningar.

I USA, liksom i stora delar av världen, är amalgam fortfarande standardbe-

»Även om amalgamfyllningar i allmänhet är ofarliga är de en onödigt källa till kvicksilver för människa och natur.«



Foto: iBL Bildbyrå

Två tunga studier på två grupper av barn visar att det av säkerhetsskäl inte finns anledning att välja komposit före amalgam.

handling för både barn och vuxna, och dessa två studier utgör de hittills tyngsta inläggen i debatten om eventuella risker med kvicksilver från amalgam.

I Sverige har användningen av detta material i stort sett upphört. Det torde dock inte finnas skäl att på nytt börja använda amalgam i Sverige. Kompositfyllningar utgör i allmänhet ett fullgott alternativ, och sättet att applicera kompositfyllningar innebär också att man numera kan spara mera tandsubstans. Även om amalgamfyllningar i allmänhet är ofarliga är de en onödigt källa till kvicksilver för människa och natur.

Lars Barregård

professor, överläkare,
Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset och
Sahlgrenska akademien, Göteborg

1. Bellinger DC, et al. Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;295:1775-83.
2. DeRouen TA, et al. Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. JAMA. 2006;295:1784-92.

Natriuretisk peptid av B-typ prognostisk markör för kronisk lungsjukdom

BNP – brain natriuretic peptide, är en markör för såväl förekomst som grad av svår pulmonell hypertension. Det visar en studie från Tyskland.

Forskarna har studerat 176 patienter med olika kroniska lungsjukdomar mellan åren 2001 och 2005. Trycket i lungkretsloppet mättes hos dessa, och det visade sig att drygt en fjärdedel led av pulmonell hypertension, dvs ett medelartärtryck i lungkretsloppet som överstiger 35 mm Hg. Det stegrade blodtrycket

i lungkretsloppet kan leda till svår dyspné och innebär ökad risk för mortalitet. Peptiden BNP var en bra markör för vilka av patienterna som led av pulmonell hypertension.

Stegrade BNP-nivåer noterades i ökad utsträckning hos lungsjuka patienter med svår pulmonell hypertension, med en specificitet på 0,88 och en sensitivitet på 0,85.

Vid sidan av detta var även ökade nivåer av BNP markör för ökad risk för mor-

talitet bland de undersökta lungsjuka patienterna.

Författarna rekommenderar att BNP bör användas dels som prognostisk markör, dels för att screena kroniskt lungsjuka för pulmonell hypertension.

Anders Hansen

Åt-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:744-50.

Odling och PCR på luftvägssekret – metoder för etiologisk pneumonidiagnostik

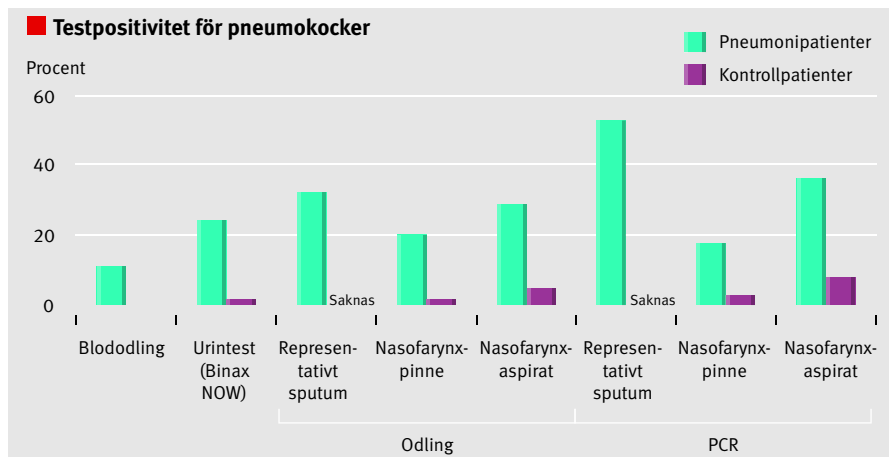
Kunskap om mikrobiologisk etiologi till samhällsförvärdad pneumoni är värdefull för val och styrning av antibiotikabehandling och identifiering av smittsamma patienter. Då etiologin ofta inte kan påvisas har utveckling av nya diagnostiska metoder uppmuntrats.

Vi avsåg att utveckla en multiplex PCR för bakteriella luftvägspatogener, utvärdera denna och odling på luftvägssekret samt också utvärdera ett urinantigentest för pneumokocker. För utvärderingen inkluderades 235 vuxna pneumonipatienter och 113 vuxna kontroller i en prospektiv studie.

Det kommersiella pneumokockantigentestet Binax NOW, som har en analysid på 15 minuter, var positivt i urinprov hos 24 procent av pneumonipatienterna och hos 1,9 procent av kontrollererna. Med blododling och odling från representativt sputum som referens hade Binax NOW en sensitivitet på 47 procent och en specificitet på 91 procent.

Då det kan vara svårt att hosta upp sputum är man ofta hänvisad till nasofarynxsekret för luftvägsodling. Jämfört med blododling, odling på representativt sputum och pneumokockantigen i urin hade odling på både nasofarynxpinne (NpP) och nasofarynxaspirat (NpA) specificiteter på >90 procent för pneumokocker och H influenzae. Sensitiviteten för pneumokocker var signifikant högre för NpA (83 procent) än för NpP (53 procent) (P=0,007), och en liknande tendens sågs för H influenzae. Därmed är NpA-odling att föredra framför NpP-odling om sputumprov saknas.

En multiplex PCR (mPCR) konstruerades för samtidig identifiering av pneumokocker, H influenzae, Mycoplasma



Testpositiviteten för pneumokocker med olika test. Den låga frekvensen positiva i kontrollgruppen talar för att aktuella test är kliniskt användbara.

pneumoniae och Chlamydophila pneumoniae. När man med metoden testade 257 bakteriestammar av 37 olika species var den analytiska sensitiviteten 100 procent (89/89) och specificiteten 99 procent (167/168).

Bland pneumonipatienterna påvisade odling pneumokocker hos 34 procent och H influenzae hos 23 procent, medan mPCR påvisade pneumokocker hos 48 procent, H influenzae hos 28 procent, M pneumoniae hos 12 procent och C pneumoniae hos 1,3 procent. mPCR på NpA och sputum hade likvärdiga och generellt högre sensitiviteter än mPCR på NpP men något lägre specificiteter. I kontrollgruppen identifierade mPCR (på NpA och/eller NpP) pneumokocker hos 8,0 procent, H influenzae hos 4,4 procent och M pneumoniae hos 0,9 procent. Ingen kontroll var positiv för C pneumoniae. Bland 138 luftvägsprov tagna från

pneumonipatienter under antibiotikabehandling påvisades pneumokocker mer frekvent med mPCR (14 procent) än med odling (4,3 procent) (P=0,004).

Sammanfattningsvis utvecklade vi en mPCR för fyra bakteriella luftvägspatogener. Odling och mPCR av sputum, NpA och NpP var användbara för påvisning av etiologiska agens vid pneumoni. mPCR verkar särskilt användbar hos patienter som behandlats med antibiotika före provtagningen. Binax NOW urintest kan användas för snabbdiagnostik av pneumokockpneumoni.

Kristoffer Strålin
specialistläkare, infektionskliniken,
Universitetssjukhuset, Örebro

Avhandling: Strålin K. Diagnostic methods for bacterial etiology in adult community-acquired pneumonia. Linköping: Institutionen för molekylär och klinisk medicin, Linköpings universitet; 2005.

Bara placeboeffekt av akupunktur vid irriterad tarm?

De effekter som akupunkturbehandling har hos patienter som har irriterade tarmens syndrom (IBS, irritable bowel syndrome) är primärt placeboeffekter. Det visar en studie från Tyskland som tittat på 43 patienter med IBS som genomgått akupunkturbehandling.

Effekterna av behandlingen har mäts genom att livskvalitet (quality of life) skattats genom att patienterna fått fylla i ett formulär med frågor om symtom och besvär av sjukdomen samt livskvalitet i allmänhet. Patienterna har delats upp i

två grupper, en som fått vanlig akupunktur och en som fått en slags »falsk« akupunktur där man använt sig av en annan typ av nål, s k Streitberger-nål.

Den senare gruppen har alltså inte genomgått riktig akupunktur utan har fått fungera som kontrollgrupp. Behandlingen gavs under tio veckor med två sessioner per vecka.

Resultaten visar att ingen statistiskt säkerställd skillnad i behandlingseffekt kan konstateras i den grupp som fått »riktig« akupunktur jämfört med de pa-

tienter som fungerat som kontroller. Forskarna konstaterar att de effekter man kan se vid akupunkturbehandling av IBS sannolikt primärt beror på placebo men poängterar att studien var liten och att större studier behövs för att säkerställa detta.

Anders Hansen
AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Gut. 2006;55:649-54.

Stabil ischemisk hjärtsjukdom kan prognostiseras med natriuretisk peptid av B-typ

Ett flertal kliniska undersökningar sedan början av 1990-talet har visat att plasmakoncentrationen av BNP och N-terminalt proBNP (det aminoterminala fragmentet av proBNP) stiger vid myokardischemi.

Det har även funnits experimentellt stöd för en relation mellan ischemi och BNP-geuttrycket i myokard. Det var Gøtze och medarbetare vid Rigshospitalet i Köpenhamn som gav starka experimentella evidens för ett samband mellan oxygenbrist och BNP-bildning och -insöndring från kammarmyokard [FASEB J 2003;17(9):1105-7].

Två aktuella artiklar beskriver det statistiska sambandet mellan mortalitet under en följd av år och koncentrationen av N-terminalt proBNP [1] respektive BNP [2] hos patienter med kronisk stabil angina pectoris, uppmätt i ett enda blodprov per patient vid studiens början.

Ndrepepa och medarbetare [1] har studerat 1 059 patienter med kronisk, stabil angina och »signifikant« kranskärlssjukdom (lumenobstruktion >50 procent i minst ett av tre kärl) bedömt med koronarangiografi. Exklusionskriterier var instabil angina, akut koronart syndrom de senaste två månaderna före provtagningen, svår njursjukdom och malign tumörsjukdom. Patienterna togs in för koronar stentimplantation, och blodprov togs före angiografi. EDTA-plasma frysades för senare mätning av N-terminalt proBNP. Total och kardiovaskulär mortalitet under 3,6 år (medianvärde; 25:e och 75:e percentilerna var 3,3 respektive 4,6 år) korrelerade väl med den initiala

koncentrationen av N-terminalt proBNP.

Schnabel och medarbetare [2] har studerat 1 072 patienter med stabil angina pectoris och åtminstone en stenosis >30 procent i större kranskärl. Exklusionskriterier var kliniska tecken till instabilitet inklusive instabil angina eller hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt bedömt kliniskt och från ekokardiografisk undersökning samt annan hjärtsjukdom med hemodynamisk påverkan, manifest cancersjukdom, akut eller kronisk inflammatorisk sjukdom och antikoagulationsbehandling under de senaste fyra veckorna. Mätning av BNP gjordes med en patientnära metod. Uppföljningstiden var 2,5 år (median; SD 1,2 år). Den initiala koncentrationen av BNP var en stark prediktor för kardiovaskulär risk (icke-dödlig hjärtinfarkt eller kardiovaskulär mortalitet) oberoende av, och starkare än, vänsterkammarejektionsfraktion och analyserade konventionella riskfaktorer.

Jämförelse mellan BNP och N-terminalt proBNP som indikatorer för nedsatt systolisk hjärtfunktion och prognosinstrument vid stabil ischemisk hjärtsjukdom hos 1 049 patienter redovisas av Richards och medarbetare [3]. Undersökningen har utförts i samarbete mellan en australisk och en världsledande nyzeeländsk grupp inom grundläggande och klinisk forskning kring natriuretiska peptider och som utvecklat egna mätmetoder. Mätresultaten för båda peptiderna korrelerade väl med systolisk ejektionsfraktion och med mortalitet alternativt intagning för hjärtsvikt under tolv månader. Ingen skillnad kunde påvisas

mellan de två peptiderna vad avser diagnostiskt och prognostiskt värde.

Det diagnostiska och prognostiska värdet av mätning av BNP och N-terminalt proBNP vid hjärtsvikt förefaller vara väl fastställt, enligt ledande kardiologer. Resultaten från här refererade artiklar och tidigare studier talar för att mätningarna också är användbara för prognosbedömning vid stabil ischemisk hjärtsjukdom. Valet av peptid för mätning kan avgöras av bl a mätmetodernas säkerhet och laboratoriernas tillgång till manuella och automatiserade mätsystem.

Ett flertal undersökningar, bl a svenska, har också visat det prognostiska värdet av mätningar vid instabil angina under kortare eller längre tid. Möjliga tillämpningar är inom invasiv kardiologi [Gøtze, pers medd] och vid akut koronart syndrom samt kärlkirurgi [Heart 2006; 92(3):401-2]. Tyvärr saknas ännu extern kvalitetssäkring för mätning av BNP och N-terminalt proBNP, något som är av avgörande betydelse för mätningarnas kliniska tillämpbarhet.

Göran Lindstedt

professor emeritus, Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, Göteborg

1. Ndrepepa G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2005;112(14):2102-7.
2. Schnabel R, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):552-8.
3. Richards M, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):52-60.

Annons