

Höga prenatala homocysteinnivåer kan ha samband med schizofreni i vuxen ålder

Obstetriska komplikationer och svält under fosterlivet har i flera studier visat sig vara riskfaktorer för att i vuxen ålder insjukna i schizofreni. Biokemiska förklaringsmodeller saknas. Brown och medarbetare undersöker i en nyligen publicerad studie om höga halter av homocystein hos modern under tredje trimestern av graviditeten kan vara en kandidat. Halten av homocystein stiger när folsyranivåerna sjunker. Homocysteinnivåerna kan således stiga då behovet av vitaminer ökar (t ex vid graviditet) och om tillförseln är låg (t ex vid svält).

Hur skulle då homocystein utöva sin effekt? Dels är homocystein en partiell antagonist till NMDA-receptorn, dels kan ämnet påverka placenta och medföra fetal hypoxi. Hypotesen är således intressant. I studien analyserades homocysteinnivåer i lagrade maternella sera

till 59 personer med brett definierad schizofreniform psykos och 112 kontroller.

Initialt testades om ett dos-respons-samband förelåg, men resultaten stödde inte detta. Därefter undersöktes om en tröskeffekt förelåg (högsta nivå jämfört med medel-/låga nivåer) och man fann då en dubblad risk (oddskvot 2,39; 95 procents konfidensintervall 1,18–4,81). Studien ger således stöd för att höga homocysteinnivåer under tredje trimestern kan vara en riskfaktor för

att barnet i vuxen ålder utvecklar psykossjukdom. Att endast tredje trimestern undersöktes berodde på att antalet prov från övriga graviditetsperioder var begränsat. Även för tredje trimestern var studiepopulationen i minsta laget. Detta är troligen förklaringen till att man i studien definierat sjukdomsfallen mycket brett. Fyndet är dock tankeväckande, och om framtida studier visar likartade resultat bör den framtida psykosrisken vägas in i diskussionen kring folsyratillskott.

Christina Dalman

leg läkare, med dr, Psykiatrisk epidemiologi, epidemiologiska enheten, Centrum för folkhälsa, Stockholm

»... om framtida studier visar likartade resultat bör den framtida psykosrisken vägas in i diskussionen kring folsyratillskott.«

Brown A, et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2007;64:31-9.

Klinisk prövning av läkemedel för barn – en lönsam investering

För att råda bot på det allvarliga missförhållandet att 75 procent av registrerade läkemedel inte prövats på barn antog kongressen i USA 1997 en lag som gav företagen rätt till sex månaders förlängd patent om man också utvärderat produkten på barn. En liknande lag har nyligen antagits av EU. Denna reglering har ansetts framgångsrik men varit omdebatterad i USA, och variationer i patent-rätten eller avskaffande av förlängningen har föreslagits, eftersom företagen ansetts överkompenserade.

Inför att kongressen i år skall ompröva detta beslut har Li och medarbetare genomfört en detaljerad granskning av företagens kostnader relativt inkomster av ett urval av nio av de 59 olika läkemedel som utnyttjade bestämmelsen under åren 2002–2004. De läkemedel som valdes ut för analys innefattade olika diagnosområden från breda, särskilt högt blodtryck och astma, till smälare, särskilt gastroesofageal reflux.

Nettovinsten varierade starkt (från –8,9 till +507,9 miljoner dollar). Endast för en av de nio produkterna kunde man uppskatta en förlust för företagen, och för några var det en mycket liten nettovinst. Vinsten för barnpopulationen analyseras inte i rapporten, men man redovisar att baserat på de 59 pediatrika studierna ändrades doseringen hos fem av produkterna, nio fick en förändrad pedi-



Foto: Colin Cuthbert, Science Photo Library

Samhället bör kräva att alla nya läkemedel som kan ges till barn också prövas på barn. »Det bör inte finnas någon grad av valfrihet när det gäller att minimera riskerna för sjuka barn.«

atrisk säkerhetsinformation och tolv av de 59 produkterna visade sig inte vara effektiva för barn. Flera av de studerade läkemedlen visade sig ha allvarliga säkerhetsproblem.

Författarna konkluderar att en minskning av patenträtten vore olycklig, då det sannolikt skulle minska antalet prövningar på barn för viktiga läkemedel som antibiotika och blodtrycksmedel.

Tolkningen av data kan tänkas vara präglad av att huvudförfattaren och sex av de övriga nio författarna har uppgivit vetenskapligt och personligt stöd från ett antal läkemedelsföretag. En annan tolkning skulle kunna vara att företagen klart överkompenseras för att de ge-

nomför det som torde vara en självklar plikt. Under de tio år som denna lag gällt i USA sägs mer än 300 pediatrika studier ha genomförts, och i 115 fall har förändringar av behandlingsrekommendationer gjorts. Önskvärt vore en analys av hur urvalet av de 300 läkemedlen står i relation till det verkliga behovet – om denna typ av incitament leder rätt.

Givetvis bör samhället kunna kräva att alla nya läkemedel som kan komma att användas på barn också prövas på barn på samma sätt som gäller för andra grupper, t ex kvinnor och gamla. Det kan tyckas rimligt och angeläget att i en övergångsperiod skynda på kunskapsutvecklingen inom ett väsentligt men »glömt« område genom särskilda ekonomiska incitament. Ett sådant beslut bör emellertid omprövas efter viss tid, inte minst för att tydliggöra att samhället värderar kunskap om barns reaktioner på läkemedelsbehandling lika mycket som kunskap om andra grupper. Det bör inte finnas någon grad av valfrihet när det gäller att minimera riskerna för sjuka barn.

Gisela Dahlquist

professor, institutionen för klinisk vetenskap, pediatrik, Umeå universitet

Li JS, et al. Economic return of clinical trials performed under the Paediatric Exclusivity Program. JAMA. 2007;297:480-8.

Antibiotika inte obligatoriskt vid akut divertikulit

En övervägande majoritet av patienter med akut divertikulit i kolon behandlas konservativt utan operation. Behandlingen inkluderar vanligen tarmvila, antibiotika och observation på sjukhus. Antibiotikabehandling vid akut divertikulit har flera potentiella nackdelar: antibiotikaresistens, toxicitet, påverkan på tarmfloran och kostnader. Vid kirurgkliniken, Danderyds sjukhus, finns en mångårig terapitradition att undvara antibiotika vid lindriga former av divertikulit, men såvitt är känt har detta aldrig undersökts i en klinisk studie.

Vi genomförde därför en retrospektiv studie av samtliga patienter vid kliniken, mellan januari 2000 och juni 2002, där man vid ankomsten valt konservativ behandling för symtom typiska för akut divertikulit och där den kliniska diagnosen stöddes av fynd vid datortomografi.

Sammanlagt 311 patienter inkluderades i studien och följdes upp under i genomsnitt 30 (16–45) månader. Uppföljningen inkluderade frågeformulär till patienterna. Vi drog slutsatsen att antibiotika inte är obligatoriskt vid behandling av detta tillstånd.

Av 311 patienter behandlades 118 med antibiotika (tre av dessa fick opereras subakut på grund av terapivikt). För övriga 193 inkluderade behandlingen enbart tarmvila, noggrann observation och intravenös vätskesubstitution. Terapivikt sågs hos sju patienter, och antibio-

tika fick adderas till behandlingen. Ingen patient i denna grupp behövde opereras vid första vårdtillfället. Vem som fick eller inte fick antibiotika bestämdes av inläggande läkare.

Patienter som fick antibiotika hade i högre grad feber och förhöjda inflammationsparametrar än de som inte fick antibiotika. Också vårdtiden var längre för de antibiotikabehandlade. Patienternas självrapporterade tid till tillfrisknande var likartad i de båda grupperna, liksom återfallsfrekvensen (28–29 procent) under uppföljningstiden.

Regressionsanalys visade att antibiotikabehandling inte påverkade risken för återfall eller risken för senare kirurgi (oddskvot 1,03; 95 procents konfidensintervall 0,61–1,74). Det enda som påverkade återfallsrisken verkade vara tidigare episoder av divertikulit.

Resultaten antyder att antibiotika kan undvaras hos patienter med okomplicerad divertikulit i kolon. Att inte ge antibiotika verkar vara säkert. En prospektiv studie med randomisering till behandling med antibiotika eller inte vore önskvärd.

Fredrik Hjern

läkare, kirurg- och urologkliniken,
Danderyds sjukhus, Stockholm

Hjern F, et al. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:41-7

Förbättrad ledtid vid urakut sectio

I USA har American College of Obstetricians and Gynecologists rekommenderat att man vid urakut sectio bör kunna starta operation inom 30 minuter från det att beslutet är fattat. Detta kan vara svårt att uppnå, speciellt på mindre ställen.

Författarna beskriver det metodiska utvecklingsarbete man har genomfört på ett litet sjukhus i New Hampshire. Arbetet startade efter att analysen av en allvarlig negativ händelse pekat på tidsintervallet som en påtaglig risk.

Man startade med att komma överens om målet, att alltid starta urakut sectio inom 30 minuter. Därefter gjordes en detaljerad processbeskrivning, initierad av ett antal tvärfackliga arbetsgrupper, som i sin tur analyserade sin del av processen och föreslog och genomförde för-

bättringar. Förbättringsarbetet bestod i många små steg – alla i rätt riktning. Man mätte systematiskt resultatet över tid för att se om förbättringarna verkligen hade gett resultat. Förbättringarna testades även regelbundet i simulerad miljö.

Som resultat har man konstaterat att de senaste 14 urakuta kejsarsnitten alla hade startats inom 30 minuter från beslut (medelvärde 20,0 minuter). Man fortsätter utvecklingsarbetet med målet att få den övre kontrollgränsen på kontrollkortet till 30 minuter eller lägre. Praktiska övningar en gång i kvartalet med efterföljande analys och fortsatt mätning över tid tillämpas.

Arbetet är ett skolexempel på ett väl genomfört förbättringsarbete. I Sverige har vi en mycket snävare tidsmarginal,

Apelsiner bättre än C-vitamintillskott

Apelsiner är som bekant rika på C-vitamin. Nu visar en studie som presenteras i tidskriften *British Journal of Nutrition* och refereras i *News @ Nature* att C-vitamin har en bättre skyddande antioxiderande effekt



Foto: IBL Bildbyrå

om det intas i form av frukt såsom apelsin än om det tas som ett rent vitamin C-tillskott. Det är forskare från Italien som låtit individer dricka antingen apelsinjuice, C-vitaminberikat vatten eller vanligt sockervatten. Efter 3 respektive 24 timmar togs blodprov som, föga förvånande, visade att plasmanivån av vitamin C steg såväl i gruppen som druckit apelsinjuice som i gruppen som druckit C-vitamintillskott men inte i gruppen som druckit sockervatten.

Det insamlade blodet utsattes sedan för väteperoxid, som skadar DNA genom oxidering. Det visade sig att skadan blev betydligt mindre i det blod som tagits från individer som druckit juice än i blodet hos dem som druckit C-vitamintillskott. Författarna spekulerar över att det kan finnas något annat i apelsiner som interagerar med C-vitamin och som ger den antioxiderande effekten och att det således inte är bara C-vitamin som skyddar mot oxidativa skador.

Rönen är dock omdebatterade. En tidigare studie, då med C-vitamintillskott i högre dos, visade att tillskottet kan ha en skyddande effekt mot oxidativa skador på arvmassan.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Br J Nutr. 2007;97:639-43.
News @ Nature. doi: 10.1038/news070416-15

nämligen 15 minuter från beslut tills barnet är förlöst. Man kan undra hur många obstetriska avdelningar som har gjort en liknande processanalys och som kontinuerligt följer sina resultat över tid.

Urban Jürgensen

överläkare, kvinnokliniken,
Höglandssjukhuset i Eksjö, chefläkare,
Höglandets sjukvårdsområde

Mooney SE, et al. Improving emergency caesarean delivery response times at a rural community hospital. *Qual Saf Health Care.* 2007;16:60-6.

Dystert resultat av traditionell HIV-prevention

Information och kunskap om HIV och dess smittvägar, kondom användning samt tidig diagnostik och behandling av andra sexuellt överförda infektioner (STI) har länge setts som hörnstenar i det förebyggande HIV-arbetet. Sällan har insatser på dessa områden ifrågasatts eller utvärderats, utan de har genomgående förutsatts vara av godo.

Den minskning av HIV-prevalensen som setts i delar av Afrika och Asien har antagits bero på beteendeförändringar med senarelagd sexualdebut, minskat antal sexualpartner och ökad kondom användning, utan att det gått att kartlägga om – och i så fall vilka – insatser som haft effekt. Kritiker menar att den iakttagna minskningen är ett uttryck för epidemins naturliga förlopp – med en uppnådd mättnad som är oberoende av s k preventiva åtgärder.

Den studie från Zimbabwe som presenteras i PLOS Medicine i mars i år är därför välkommen och kan förhoppningsvis fungera som ögonöppnare för dem som förespråkar »mer av samma sak« när bristen på effekt av preventionsinsatser påtalas. Studien genomfördes av forskare från Zimbabwe i samarbete med enheten för infektionsepidemiologi vid Imperial College i London.

Tolv samhällen av olika karaktär i östra Zimbabwe randomiserades för att jämföra basala preventionsinsatser med en »samordnad och integrerad samhälls- och klinikbaserad prevention«. Denna innebar intensifierad rådgivning riktad till specifika grupper, som prostituerade och deras potentiella kunder, vilka söktes upp på arbetsplatser, marknader och vanliga mötesplatser som barer och ölhallar av s k peer educators (utbildade personer från riskgruppen själv). Utöver denna rådgivning gavs tillgång till kostnadsfri och förenklad diagnostik och behandling av STI, fri tillgång till kondomer för män och kvinnor samt ökad rådgivning och uppmaning till HIV-test på hälsocentraler. Dessutom var avsikten att erbjuda alternativa försörjningskällor för prostituerade genom utbildning och mikrolån. Denna del av insatsen fungerade emellertid inte, vilket anges bero på landets prekära situation med en ekonomi i fritt fall.

Resultaten mättes i form av serokonversion från HIV-negativt till HIV-positiv status under en period av tre år, förändring i antalet partner och oskyddade samlag med fasta och tillfälliga partner,

Bedrövlige ekonomiska förhållanden som begränsar människors – kvinnors – valmöjligheter också när det gäller sex gör det svårt att bekämpa HIV. Bilden: matkö i Harare.

Foto: Mukwazhi Tsvangiray / IBL Bildbyrå



symtom på och tid för genitila sår och flytningar. Dessutom studerades kunskap om HIV samt hur och när man sökte kontakt med hälsovård. På grund av stor rörlighet hos populationen var det möjligt att följa upp bara 55 procent av de ursprungligen inkluderade. Dock var det ingen initial skillnad mellan migrerade och bofasta.

Författarna fann ingen skillnad på samhälls nivå vad gällde incidensen av HIV-serokonversion, som uppgick till 1,8 per 100 personår. Däremot visade det sig att något färre män hade smittats av dem som deltagit i programmets aktiviteter i interventionsbyarna. Männen där hade också mera kunskap, färre oskyddade samlag med tillfälliga partner och mindre av symtom på STI under kortare tid, tydande på effektivare behandling.

För kvinnorna var resultaten i stort de omvända med ökad HIV-incidens, ökat riskbeteende, som sex vid yngre ålder, och mer av oskyddat sex med tillfällig partner i interventionsbyarna.

Varför? Studien var designad att upptäcka en 40-procentig effekt. Möjligen var detta för optimistiskt, men inte ens en positiv tendens kunde påvisas. Observationstiden kan naturligtvis ha varit för kort. Viktigare är nog de bedrövlige ekonomiska förhållandena, som begränsar människors valmöjligheter – också när

»Även om det var positivt att männens kunskap och beteende förbättrades vågar författarna ställa den obehagliga frågan: Använder vi fel metoder och/eller ger vi fel budskap?«

det handlar om sex – och inte ger kvinnor möjlighet att utnyttja de tekniker som faktiskt finns.

Även om det var positivt att männens kunskap och beteende förbättrades vågar författarna ställa den obehagliga frågan: Använder vi fel metoder och/eller ger vi fel budskap? Skulle åtgärderna vara effektiva i en yngre epidemi med högre incidens, mindre diffusa sexuella nätverk, svagt utvecklad STI-behandling, mindre förekomst av HSV 2-infektion, lägre migration och stabilare ekonomi?

Slutsatsen blir att i en »mogen« epidemi som i Zimbabwe med mer än 20 procent av den vuxna befolkningen infekterad och med en sjunkande HIV-incidens på 1,8 procent årligen är detta inte rätt sätt att angripa problemet. Vid preventionsinsatser är det viktigt att analysera utfallet inte bara på individ- utan också på samhällsnivå.

Det framhålls som nödvändigt att satsa på större program för fattigdomsbekämpning, framför allt inriktad på utbildning av unga kvinnor för att undvika beroende av prostitution. Kanske är det dags att satsa mindre, inte mer, på traditionella preventionsinsatser eller åtminstone att komplettera riskundvikande, som återhållsamhet med penetrerande sex, med utvidgad testning och behandling, preexponeringsprofylax och manlig omskärelse?

Pehr Olov Pehrson

överläkare, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Gregson S, et al. Impact and process evaluation of integrated community and clinic-based HIV-1 control: a cluster-randomised trial in Eastern Zimbabwe. PLOS Med. 2007;4(3):545-55.