nya.ron@lakartidningen.se

Kreativt nytänkande behövs i arbetet med beteendestörningar hos barn

Beteendeproblem hos barn är ett vanligt bekymmer, som vållar både barnen och deras familjer ett avsevärt lidande och som dessutom medför stora kostnader för samhället. En forskargrupp i Melbourne, Australien, presenterar i BMJ resultaten från en aktuell studie, där man genom tidigt föräldrastöd till alla intresserade försökt minska risken för sådana problem. Studien är välgjord och metodologiskt intressant. Man har lagt ner avsevärd möda på att få försöksupplägg och statistisk bearbetning i enlighet med aktuell epidemiologisk praxis.

Bakgrunden till försöket är de begränsningar som finns med mer riktade insatser. Omkring 15 procent av barnen i åldersgruppen 4–17 år uppvisar beteendeproblem av olika slag. Familjestödjande behandlingsprogram riktade direkt till de drabbade har visat sig effektiva men kräver stora resurser i både tid och pengar med väl utbildad personal, och eftersom barnen är så många har samhället stora svårigheter att mobilisera de resurser som krävs.

Intresset har därför riktats mot sekundärpreventiva program, där tanken är att tidigt spåra barn med risk att utveckla beteendestörningar och så komma in med snabbt familjestöd till dessa högriskfamiljer. Också sådana insatser har visat sig framgångsrika, men den australiska forskargruppen pekar på en rad begränsningar även vid en sådan strategi. Många barn missas, eftersom åtminstone hälften av de barn som senare utvecklar beteendestörningar inte visar tidiga risksignaler.

Insatserna riktas gärna mot högriskfamiljer, som lätt kunnat identifieras även utan kostnadskrävande screening, medan man missar många andra familjer där problemen inte tycks lika stora men där de växer efter hand. Det finns också alltid en risk för stigmatisering, som kan leda till att familjer med problem undviker att delta. Det är bl a på grund av detta som mer generella program riktade till alla familjer inom ett område blir så intressanta.

I den aktuella studien har ca 600 familjer deltagit. Hälften har ingått i en kontrollgrupp, som fått det vanliga stöd familjerna normalt får på sina barnavårdscentraler. Den andra hälften har erbjudits ett familjestödsprogram, som bestått i tre specifika insatser. När barnet blivit 8 månader har föräldrarna fått ett antal småskrifter om barns utveckling och beteende kopplat till fostransfrågor.



Foto: N/A/Masterfile/Scanpix

Omkring 15 procent av barn i åldersgruppen 4–17 år uppvisar beteendestörningar. Insatserna riktas ofta mot högriskfamiljer, medan man lätt missar familjer där problemen växer efter hand.

När barnet sedan blivit 12 respektive 15 månader har föräldrarna deltagit i en föräldragrupp, där de fått muntlig information given av ledarna för projektet, en barnläkare och en barnpsykolog. Informationen har handlat om barnets utveckling och om vilka förväntningar som är realistiska att ha på ett barn, om vikten av en varm och nära relation till barnet (med modern anknytningsteori som grund) och om vikten av att finna rimliga och inte alltför bryska metoder för vägledning och gränssättning (med social inlärningsteori som utgångspunkt).

Vid utvärderingen har sedan en lång rad olika internationellt validerade mätinstrument använts. Med hjälp av dem har man försökt få en bild av barnets beteende, föräldrarnas förmåga till omsorg och fostran (parenting) och mammans psykiska hälsa. Vid 2 års ålder fanns ingen skillnad i barnets beteende mellan försöks- och kontrollgruppen, inte heller fanns någon skillnad i mödrarnas psykiska hälsa. Den enda effekt som kunde påvisas var att mödrarna i försöksgruppen använde något mildare disciplineringsmetoder än de i kontrollgruppen. Men skillnaden var inte stor, och forskarna påpekar att den kan vara en artefakt: Familjerna i försöksgruppen visste om att de tillhörde just den, och de kunde av programinnehållet förstå vad de förväntades svara vid utvärderingen.

Forskarna är ändå i sin slutsummering av studien försiktigt optimistiska. Programmet blev väl mottaget av både föräldrar och personal, och en viss förändring i föräldrarnas attityder kunde ändå skönjas. Man påpekar att observationstiden är kort. Kanske ett mer positivt utfall kan ses vid senare utvärderingar?

Studien illustrerar väl en rad klassiska metodproblem i interventions- och utvärderingsforskning. Den är ambitiös i sitt upplägg, om än begränsad i storlek. Interventionen tycks också, åtminstone med svenska ögon, väl blygsam. Några foldrar och två träffar är inte så mycket. Men studien kan inspirera till att gå vidare. För det är verkligen viktigt att man finner bra metoder för utvärdering av insatser av detta slag, högaktuella också i vårt land.

Vi behöver sådant underlag för att göra rätt prioriteringar av samhällets begränsade resurser. Hur stor del av dem ska läggas på primärt förebyggande arbete i förhållande till sekundärprevention och behandling? Och hur ska ett primärpreventivt program egentligen se ut? Är det givet att ett generellt tidigt föräldrastöd ska använda samma slags verktyg som används i behandlingsarbete?

Gips fungerar bra vid benbrott, men att gipsa för att förebygga är sällan någon god idé. Här behövs både kreativt och kritiskt tänkande – fantasi, förtrogenhetskunskap och vetenskaplig evidens i skön förening – och utan alltför påträngande ideologiska övertoner.

Lars H Gustafsson
skolläkare, Rosengårds stadsdel, Malmö

Hiscock H, et al. Universal parenting programme to prevent early childhood behavioural problems: cluster randomised trial. BMJ. 2008;336:318-21.

Antidepressiva ifrågasatta

En metaanalys publicerad i nättidskriften PloS Medicine och omtalad i nyhetssändningar den 26 februari har undersökt hur stor effekt antidepressiva läkemedel har i relation till placebo om man tar bort risken för publikationsbias. Detta gjordes genom att forskargruppen begärde in alla publicerade och opublicerade kliniska studier som inlämnats till Food and Drug Administration (FDA) i samband med godkännandet av produkten i USA. Man gjorde också egna litteratursökningar i PubMed, på företagens webbplatser och i referenslistorna till översiktsartiklar i ämnet.

35 studier om fluoxetin, paroxetin, nefazodon och venlafaxin inkluderades, vilka sammanlagt omfattade 3 292 patienter som fått ett antidepressivt läkemedel och 1 841 patienter som fått placebo. Studierna var mellan fyra och åtta veckor långa, de flesta sex veckor. Definitionen de använde för klinisk signifikans var från brittiska National Institute for Clinical Excellence (NICE): skillnaden i effekt mellan aktiv substans och placebo skulle vara minst 3 poäng i minskning från baslinjen på Hamilton Rating Scale of Depression (HRSD).

För alla depressionspatienter, oberoende av sjukdomens svårighetsgrad, minskade de antidepressiva läkemedlen depressionssymtomen med i genomsnitt 1,8 poäng mer än placebo, vilket var en statistiskt men inte kliniskt signifikant skillnad. Resultaten ändrades inte nämnvärt beroende på vilket preparat som studerades eller på hur lång tid behandlingen hade pågått. Däremot sågs en relation mellan depressionens svårighetsgrad och skillnaden i effekt mellan läkemedel och placebo. Vid svår depression med ett baslinjevärde på 28 eller mer på HRSD var skillnaden 3 poäng eller mer och nådde då gränsen för klinisk signifikans.

Vid analys av dessa resultat kunde man se att det inte var den aktiva substansens effekt som var större, utan att det var placeboeffekten som minskade med stigande svårighetsgrad på depressionen.

Malin Alenius
leg apotekare, läkemedelsspecialist/psykiatri, Apoteket AB, Stockholm

Kirsch I, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med. 2008;5 (2):260-8(e45).

»... kunde man se att det inte var den aktiva substansens effekt som var större, utan att det var placeboeffekten som minskade med stigande svårighetsgrad på depressionen.«

Nedsatt luktförmåga tidig indikator på Parkinsons sjukdom

Nedsatt luktförmåga är ett tidigt tecken på Parkinsons sjukdom som kan föregå motoriska symtom med flera år. Det visar en studie presenterad i tidskriften Annals of Neurology.

Studien, som gjorts på Hawaii, omfattar drygt 2 200 män i åldrarna 71–95 år vid studiens början. Dessa genomgick under den första halvan av 1990-talet en undersökning som bl a omfattade luktförmågan. Därefter följdes de under åtta år avseende bl a insjuknande i parkinson. Av samtliga studiedeltagare kom 35 att utveckla sjukdomen.

Studien visar sammantaget att nedsatt luktförmåga kan föregå motoriska symtom vid parkinson med upp mot fyra år. Nedsatt luktförmåga var även associerad med bl a rökning, hög ålder, hög konsumtion av kaffe och nedsatt kognitiv funktion. Resultaten, att nedsatt luktförmåga är kopplad till ökad risk för parkinson, står sig dock även efter att författarna kontrollerat för dessa faktorer. Mekanismen genom vilken nedsatt luktförmåga utgör ett tidigt tecken på parkinson är ofullständigt känd, men formation av s k Lewy-kroppar, ett slags proteinaggregat av proteinet alfa-synuklein, i nervceller i luktloben (olfactory bulb), tros spela en central roll. Därtill har studier även indikerat att nybildningen av celler i luktloben kan vara nedsatt hos patienter med parkinson. Att nedsatt luktförmåga kan vara ett tidigt tecken på parkinson är känt sedan tidigare. Den aktuella studien är dock en av de största sammanställningarna inom området.



Nedsatt luktförmåga kan föregå motoriska symtom vid parkinson med upp till fyra år. Foto: Åsa Sjöström/Scanpix

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Ann Neurol. 2008;63:167-73.

Flera cancerformer kopplade till fetma

Att fetma och övervikt ökar risken för cancer i lever, gallblåsa och ventrikel är ingen nyhet. Men nu visar forskare från Storbritannien att övervikt och fetma faktiskt ökar risken för en mängd cancerformer där sambandet inte tidigare varit känt. Studien, som presenteras i Lancet, är en sammanslagning av 141 studier publicerade under perioden 1966–2007. Studierna omfattar 282 000 män och kvinnor världen över. Bland annat visade sig risken för multipelt myelom och non-Hodgkin-lymfom vara ökad hos individer med högt BMI.

Forskarna noterade könsskillnader när det gäller BMI och risker för olika maligniteter. Avseende könsskillnader kan man bland annat notera att till de malignitetsformer som var starkast kopplade till ökat BMI hos män hör adenokarcinom i esofagus samt kolon-, tyreoidea- och njurcancer. En ökning med fem enheter av BMI resulterade i 52 procents ökad risk för adenokarcinom och 33 procents ökad risk för tyreoideacancer. För njur- och koloncancer var risken ökad med 24 procent. För kvinnor var risken för cancer i endometrium och gallblåsa ökad med 59 procent givet en BMI-ökning med fem enheter.

Individerna i de ingående studierna kom från hela världen. Ett ökat BMI resulterade överlag i liknande riskökningar för olika malignitetsformer för individer från Europa, USA och Australien. För individer av asiatiskt ursprung noterades dock en tydligare koppling mellan risk för bröstcancer och ökat BMI än för individer från andra världsdelar.

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

Lancet. 2008;371:569-78.

Bättre effekt av motion i dagsljus

En kanadensisk forskargrupp rapporterar från en randomiserad, kontrollerad studie där man testade effekter av ökad fysisk aktivitet med eller utan tillägg av dagsljus på kroppsvikt och kroppssammansättning hos överviktiga individer.

29 överviktiga eller obesa individer (medel-BMI strax över 30) rekryterades till studien. Personer med depression eller sömnstörningar uteslöts. 14 individer randomiserades till motion enbart (grupp A) och 17 till motion med tillägg av dagsljus (grupp B). Majoriteten (25) var kvinnor. Motionen bestod i båda grupperna av handledda pass à 30 minuter på motionscykel tre gånger i veckan. Intensiteten var måttlig och motsvarade ca 65 procent av maximal puls. Grupp B fick en dagsljuslampa (5 000 lux), och de ombads använda den en timme varje dag mellan klockan 9.00 och 14.00 de dagar de inte tränade på motionscykeln. De dagar de tränade använde de lampan 30 minuter under träning och 30 minuter vid annan tid. Deltagarna ombads att äta som vanligt, och de fick inte veta att man skulle studera effekter på vikt och kroppssammansättning. Man sa att syftet var att studera effekter på sömn och välbefinnande.

Vid start, efter sex veckors intervention och tre månader efter avslutad intervention mättes längd, vikt, puls, blodtryck och kroppssammansättning med bioimpedans. Vid start och efter sex veckor fyllde deltagarna också i frågeformulär för att skatta humör, depressivitet inklusive årstidsvariation, sömn, dagtrötthet och vitalitet.

25 av 29 personer fullföljde studien, som startade i oktober och slutade under tidig vår. En liten men signifikant viktnedgång sågs i båda grupperna (grupp A –0,5 kg, grupp B –1,1 kg) efter sex veckor. Skillnaden i viktnedgång mellan grupperna var inte signifikant. Andelen kroppsfett, som var lika initialt i båda grupperna, förändrades inte signifikant i grupp A (42,3 procent vid start och 42,9 procent efter sex veckor) men minskade signifikant från 41,3 till 39,2 procent i grupp B, som fått tillägg av dagsljus. I den gruppen förbättrades också humöret/stämningsläget signifikant. Inga effekter sågs på sömnen i någon av grupperna.

Studien är den allra första i sitt slag. Den är liten och pågick bara i sex veckor men förefaller välgjord. Fynden är intressanta, och man kan spekulera om bakomliggande mekanismer.

Det är känt att ljusbehandling ökar blodnivåerna av serotonin, och detta är sannolikt en av mekanismerna bakom den antidepressiva effekten av ljus. Serotonerga mekanismer kan också påverka intag av både kolhydrater och fett, även om resultat från humanstudier är begränsade. Möjligen kan det också finnas kopplingar mellan det serotonerga systemet och leptin och andra hormoner med viktiga funktioner i regleringen av energiomsättningen. I väntan på fler studier på området skadar det nog i vilket fall inte med rask lunchpromenad i vårljuset, som äntligen återkommit!



Foto: Mujo Korach/IBL

En rask lunchpromenad är bra för både humöret och kroppssammansättningen.

Mai-Lis Hellénius
professor, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm

Dunai A, et al. Moderat exercise and bright light treatment in overweight and obese individuals. Obesity. 2007;15:1749-57.

Pojkar mer utsatta vid födseln

Pojkar dör oftare i samband med födseln än flickor. Könsskillnaderna har dock gått ned från att ha varit särskilt stora under 1970-talet. Det visar en uppmärksammad studie genomförd av amerikanska forskare som presenteras i tidskriften Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).

Författarna har studerat data från 15 länder, däribland Sverige, Norge, Finland, USA, Kanada, Spanien, Italien och Frankrike. Man har lyckats gräva fram data över spädbarnsdödlighet så långt tillbaka som 1700-talet. Resultaten visar att år 1751 löpte gossebarn 10 procents ökad risk att avlida i samband med förlossning jämfört med flickor. Den ökade relativa risken för pojkar att avlida jämfört med flickor klättrade sedan uppåt och översteg 30 procent kring år 1970. Anledningen till detta tros vara att den huvudsakliga dödsorsaken för spädbarn under 1700-, 1800- och stora delar av 1900-talet talet var relaterade till infektioner, något som sjukvården blev bättre på att behandla. Fram mot 1970-talet blev det i stället perinatala komplikationer som orsakade flest dödsfall bland nyfödda, något som missgynnade pojkar framför flickor, då pojkar normalt är något större och har större huvud vid födseln. Den relativa riskökningen för pojkar skedde samtidigt som den totala dödligheten för nyfödda givetvis föll kraftigt under perioden 1751–1970.

Sedan 1970 fram till våra dagar har skillnaderna i dödlighet mellan pojkar och flickor emellertid åter sjunkit. Trots detta dör fortfarande fler pojkar än flickor vid födseln. En anledning till att siffrorna börjar jämna ut sig tros vara bättre vård av prematurt födda och fler kejsarsnitt. På 1970-talet genomfördes kejsarsnitt vid i genomsnitt 5 procent av alla födslar i västvärlden. I dag ligger siffran i stället närmare 20 procent. Att pojkar normalt är något större och har större huvud än flickor tros bidra till det faktum att en ökning av antalet kejsarsnitt minskat dödligheten för pojkar. Värt att notera är också att kejsarsnitt oftare görs när pojkar föds än när flickor föds. Vid sidan av ökad risk att avlida löper gossebarn i dag även ökad risk att födas prematurt och att drabbas av komplikationer relaterade till detta. Författarna understryker att de är förvånade över de stora könsskillnader de noterat i studien. Det gäller både de skillnader som föreligger i dag och de stora skillnader som man noterat i historiska data.



Större huvud hos pojkar är en av orsakerna till komplikationer vid födseln.

Foto: Brutus Östling/IBL

Anders Hansen
läkare, frilansjournlist

Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:5016-21.

Utsättning av klopidogrel och risken för hjärtinfarkt

Behandling med klopidogrel är väl etablerad tillsammans med ASA i samband med akuta koronara syndrom och stentimplantation. Hur länge denna behandling ska pågå är däremot omdiskuterat. I synnerhet gäller detta för behandling efter insättning av läkemedelsbelagda stentar. I CURE-studien på patienter med akuta koronara syndrom var medianantiden för behandlingen nio månader. Händelsekurvorna var då signifikant skilda och något divergerande [N Engl J Med. 2001;345(7)494-502]. Många läkare ordinerar därför längre tids behandling, med viss ökad blödningsrisk och ökad kostnad som följd.

I studier med läkemedelsbelagda stentar har en behandlingstid på 3–6 månader använts [Lancet. 2007:370(9591): 937-48]. För den senare patientgruppen rekommenderar nu internationella riktlinjer helt arbiträrt tolv månaders behandlingstid [Eur Heart J. 2005;26(8): 804-47]. Det finns indikationer på att risken för sent uppträdande stenttrombos, som är en fruktad komplikation, ökar riken efter utsättningen av klopidogrel [Lancet. 2004;364(9444):1519-21].

Den aktuella studien belyser frågan om utsättning av klopidogrel ökar risken för ischemiska händelser hos patienter som haft hjärtinfarkt. Författarna gjorde därför en retrospektiv analys av drygt 3 000 patienter som vårdats för hjärtinfarkt på 17 olika veteransjukhus i USA åren 2003–2005. Behandlingstiden med klopidogrel var ca 300 dagar, och patienterna följdes ytterligare 200 dagar därefter. Av de patienter som behandlats med perkutan koronar intervention (PCI) drabbades 7,9 procent av dödsfall eller hjärtinfarkt, och för dem som behandlats enbart medicinskt var motsvarande siffra 17,1 procent. Hos de PCI-behandlade inträffade 58,9 procent av dessa händelser under den första tremånadersperioden efter utsättningen av läkemedlet, medan 23,4 respektive 6,5 procent av händelserna inträffade under de två därpå följande tremånadersperioderna. Hos de medicinskt behandlade patienterna var motsvarande incidenssiffror 60,8, 21,3 respektive 9,7 procent. Även efter multivariabeljustering för behandlingstidens längd och i subgrupper, såsom diabetes, var incidensen högst den första tiden efter utsättningen.

Resultaten kan tolkas som att det finns en klinisk rekylffekt efter utsättning av klopidogrel, som innebär att man bör iaktta försiktighet vid utsättningen eller kanske undvika att sätta ut behandlingen över huvud taget hos patienter med hög risk för återfall. Analysen är dock retrospektiv och baserad på registerdata och har naturligtvis brister. Man kan inte helt utesluta att det finns bakomliggande sjukdomar eller tillstånd som lett till att behandlingen avslutats och att dessa lett till ett ökat antal händelser.

Denna studie väcker intressanta och viktiga frågor om hur länge vi ska behandla den stora patientgruppen med akuta koronara syndrom och patienter med implanterade läkemedelsstentar med antitrombotiska läkemedel i tillägg till ASA och vad som händer när behandlingen avslutas. Dessa frågor bör utvärderas på ett randomiserat sätt i kommande studier av tromboshämmande läkemedel och kranskärlsstentar.

Stefan James
överläkare, docent, kardiologkliniken och Uppsala kliniska forskningscentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ho PM, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA. 2008;299(5):532-9.

Protein avgör bröstcancers aggressivitet

Forskare från USA har, i en studie presenterad i tidskriften Nature, visat att proteinet SATB1 (special AT-rich sequence binding protein 1) är korrelerat med aggressivitet i bröstcancer. Proteinet, som finns i cellkärnan (nukleärt), reglerar i normala fall bl a genuttryck och differentiering av T-celler samt har en central strukturell funktion i cellkärnan då det påverkar histoner och kromatin. Men det tycks också spela en viktig roll i cancerutveckling, eftersom SATB1 visat sig påverka en mängd gener centrala för utveckling av cancer och, inte minst, tumörens invasiva förmåga och förmåga att metastasera.

Författarna har analyserat genuttrycket i 2 000 vävnadsprov från kvinnor med bröstcancer där uppgifter fanns om hur cancern utvecklats efter att provet togs. Det visade sig att högre koncentrationer av SATB1 i tumörcellerna var korrelerade med kortare överlevnad. Höga halter av proteinet var dessutom kopplade till dålig prognos, oavsett om tumören metastaserat till omgivande lymfknutor vid tidpunkten då vävnadsprovet togs.

»Höga halter av proteinet var dessutom kopplade till dålig prognos ...«

Man gick därefter vidare med studien och använde sig då av möss. En grupp djur hade en mycket aggressiv form av bröstcancer. Hos dessa reglerades halterna av SATB1 ned med hjälp av RNA-interferens (RNAi), en relativt nyupptäckt biologisk mekanism som i korthet går ut på att korta RNA-strängar av ett visst protein injiceras och att dessa kan reglera ned uttrycket av proteinet i fråga.

Djur med aggressiv bröstcancer som behandlats med RNAi, och där halterna av SATB1 alltså sänkts, uppvisade bättre överlevnad än djur som inte behandlats med RNAi. En annan grupp möss, med bröstcancer som inte var aggressiv, fick i stället SATB1 injicerat. Det resulterade i att djuren drabbades av metastaser i lungorna, medan djur med motsvarande malignitetsform, men som inte fått injektioner av SATB1, inte drabbades av metastaser i samma utsträckning. Författarna konstaterar att SATB1 tycks spela en central roll om en tumör ska bli invasiv eller inte. Detta tycks ske genom att proteinet påverkar genuttrycket och förändrar cellerna strukturellt. Varför nivåerna av SATB1 stiger i tumörceller med förmåga att metastasera är dock inte klarlagt. Ännu finns heller inget sätt att angripa SATB1 som sådant med läkemedel.

RNA-interferens, som för övrigt prövas som behandling mot bl a makuladegeneration och RS-virus, kan erbjuda en sådan möjlighet, även om det faktum att proteinet är nukleärt innebär att det kan vara svårt att komma åt och påverka. Kunskaperna om SATB1 kan ändå vara värdefulla, då proteinet kan användas som prognostisk markör och ge vägledning kring hur kraftfullt en viss bröstcancer bör behandlas, skriver författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Nature. 2008;452:187-93.