

Originalartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V202311

Juleartikel: Effekten af acetylsalicylsyre og sildenafil på den æstetiske levealder af grangrene: et tripelblindet, trægrenet, randomiseret, kontrolleret forsøg

Morten Pais Ruge¹, Therese Mørch², Sara Pais Ruge³ & Anders Schack⁴

1) Børne- og ungdomspsykiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Afdeling for Øre-næse-halskirurgi, Odense Universitetshospital, 3) Akutafdelingen, Odense Universitetshospital, Svendborg, 4) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V202311

Det vækker genklang hos de fleste, at julen varer lige til påske, men er det realistisk, at juleglansen kan stråle højt fra træets grønne top i samtlige måneder, der adskiller de to højtider? Imens vi i det kommende år, 2024, kun skal holde julestemningen i live indtil påskens afslutning den 31. marts, kan vi risikere andre år, hvor påsken først slutter den 25. april grundet bestemmelserne fra kirkemødet i Nikæa [1]. Mens den almene danskers julepaskemaratton primært afhænger af at opretholde en kontinuert begejstring over kanel og brun sovs, er der andre fysiologiske begrænsninger, der sætter en stopper for magien ved lysenes fest, for vores tro følgesvend i det gamle vintersolhverv: juletræet. Hvilken chance har en gran for at overleve alt mellem 13 til 18 uger efter fældning?

Et af de mest genstridigt overlevende husmorråd er hypotesen om, at en tablet med acetylsalicylsyre (ASA) i vandet på juletræsforden øger levetiden for træet. Den er fremført som en sandhed flere steder og på sociale medier [2-6], og vi er ikke alene om at frygte en sneboldeffekt. Også fagbladet Ingeniøren [7] mener, at rådet svarer til en blød pakke.

Man forestiller sig, at hypotesen er opstået, da det er kendt, at ASA blokerer for blomsters produktion af ætylen, der får blomster til at visne og frugt til at modne [8] – men kan effekten iværksættes af den minimale mængde ASA i en enkelt pille? Og kan det aktive stof transporteres tilstrækkeligt langt ud i træet til at have en effekt? En anden hypotese kunne være, at den velkendte antipyretiske effekt ved ASA [9] sænker grangrenens kernetemperatur og dermed vil lette sammenfletningen mellem varmeklokken fra stuetemperaturen og de forhold, grantræet er fældet under: det kolde decembervejr.

Sildenafil er en phosphodiesterase-5-hæmmer [10]. I den brede offentlighed bedst kendt til behandling af erektil dysfunktion forud for en tur i kanen, og i plantefysiologien har vores hypotese været, at den kendte understøttelse af grenrigdighed kunne overføres til grangrensfysiologi: altså at fremhæve træets juleglans.

Det skete i de dage, at der den 23. december 2022 opstod en diskussion i Facebook-gruppen »Læger«, hvor spørgsmålet om, hvilken type medicin og hvilke doser der burde anvendes til at forlænge juletræets levetid, blev rejst [2]. Denne diskussion inspirerede forskergruppen til at formulere vores forskningsspørgsmål: Hvad er den bedste praksis for off-label, livsforlængende farmakologisk behandling af juletræet?

I dette farmakologiske interventionsstudie ønsker vi at undersøge effekten af ASA på den æstetiske levetid hos grangrene, versus effekten af placebo i form af kalktabletter. Som konkurrerende præparat giver vi sildenafil. Vi håber herved at kunne svare på, om ASA kan give juletræerne mulighed for at vare helt til påske.

METODER

Vi foretog et tripelblindet randomiseret klinisk lodtrækningsforsøg, hvor 60 grangrene blev randomiseret 1:1:1 til henholdsvis ASA, placebo eller sildenafil.

En forskningsprotokol blev forud for forsøgets start uploadet til Nature Protocol Exchange, tilgængelig fra den 3. august 2023 [11] (<https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-2301/v1>).

Da forsøgsdeltagerne tilhørte planteriget, var der ingen krav om godkendelse fra National Videnskabsetisk Komité.

Studiet var et forskerinitieret, usponsoreret forsøg. Alle medicinske produkter blev indkøbt af forskergruppen.

Forsøgsdeltagere

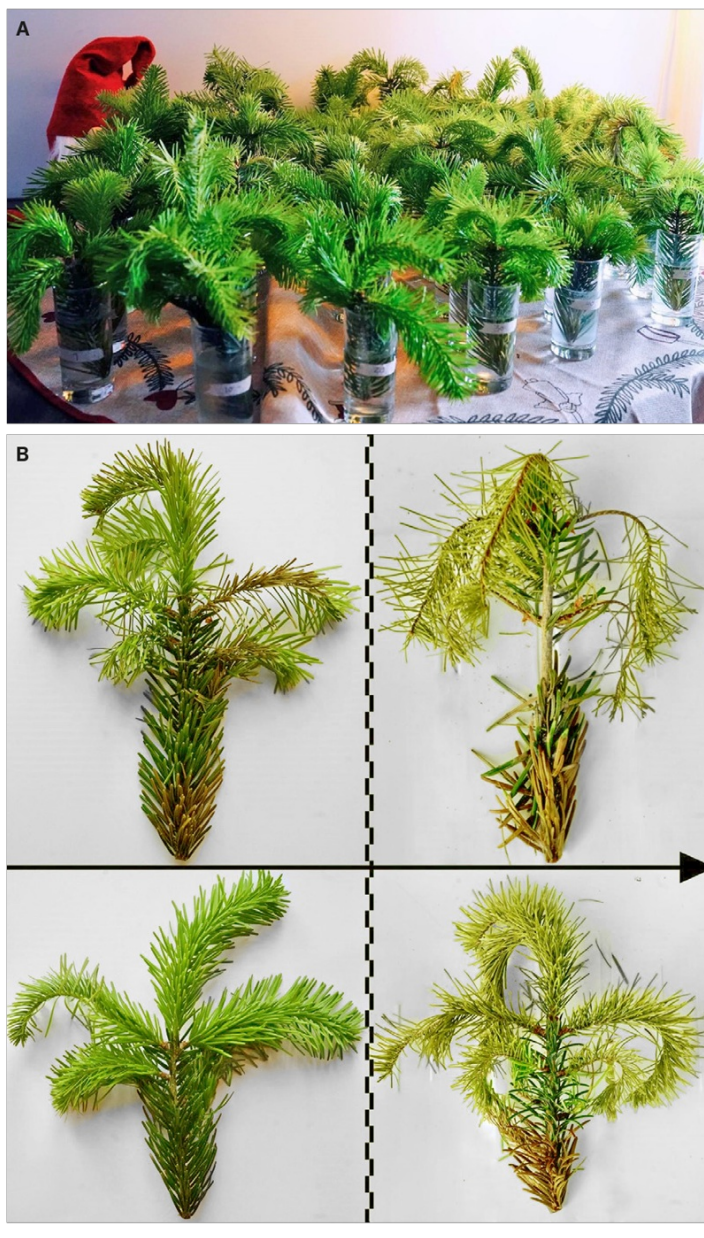
Kun grangrene vurderet som værende »pæn-nok-til-jul« ved afklipping klarede sig gennem inklusionskriteriernes nåleøje. Alle grene stammede fra samme modertræ og blev afklippet på samme dag. Kun grene på 20-50 g og et bundareal under 15 mm² efter afklipping blev vurderet mulige til inklusion.

Grenene blev ekskluderet, hvis de udviste koglenitte misdannelser i form af: toksisk overeksponering for harpiks, svamp, mug, parasitter eller enhver anden infektion. Derudover kunne koglebærende grene ikke inkluderes i studiet.

Forsøgsdesign

Efter udvælgelse af modergranen blev 96 grangrene afklippet og vurderet i henhold til kriterierne. Der var 36 grangrene, som blev udelukket på baggrund af eksklusionskriterierne. Ved inklusion blev hver gren vejret forud for væske- og lægemiddelindtag (»ref. vægt«) mhp. senere at kunne justeres for evt. julevægt og nytårskur, og grenbundsarealet blev udregnet [12]. Derefter blev hver grangren nummeret fra 1 til 60 (Figur 1).

FIGUR 1 A. Fotografisk fremstilling af forsøgsopstillingen. Figuren illustrerer, hvordan grenene er arrangeret i tilfældig rækkefølge og behandlet i de forskellige grupper: acetylsalicylsyre, placebo og sildenafil. **B.** Visuel sammenligning af grentilstand ved inklusion (venstre side) og ved eksklusion (højre side).



Den gennemsnitlige mængde vand i en juletræsford blev skønnet til 2 l [13], og der blev doseret medicin i seks doser med udgangspunkt i hypotesens udgangspunktet én tablet ASA i én juletræsford: således lav- og højdosis af hhv. ASA og sildenafil samt to identiske placebo grupper tilført kalktabletter. ASA-lavdosis (én tablet/juletræsford): 75 mg/l; ASA-højdosis: 750 mg/l; sildenafil-lavdosis 25 mg/l; sildenafil-højdosis 250 mg/l; kalk placebo dosis 1.000 mg/l. Hver koncentration fik herefter et tilfældigt bogstav fra A til F.

Talrækken 1-60 blev randomiseret med en tilfældig nummegerator [14], som randomiserede i seks grupper af 150 ml pr. glas

Primære endepunkter

Forsøgsdeltagerne blev primært vurderet på den subjektive æstetiske levealder (ÆL), altså uden indpakning: Hvornår er træet »for-grimt-til-jul«? Dette endepunkt er vurderet tættest på den kliniske virkelighed ude i julestuerne og derfor mest anvendeligt i praksis. Det primære endepunkt var således antal dage før »for-grimt-til-jul«.

To æstetisk interesserede uafhængige forskere foretog dagligt eyeballing baseret på de æstetiske kriterier beskrevet ovenfor, og de grene, der vakte mistanke om endt ÆL, blev udtaget til tappingtest, hvor man ved et let anslag af en mindre sidegren vurderede nålenes fasthæftelsesstatus. Ved positiv tappingtest blev grenen drøftet på konference, hvor konsensus blandt de to bedømmere var nødvendig før fastsættelse af ÆL og endelig eksklusion.

Ved eksklusion blev det resterende vand hældt fra glasset, og hver grangren blev vejet til en eksklusionsvægt. De ekskluderede grangrene blev bisat på instituttets matrikel.

Sekundære endepunkter

Sekundært endepunkt var »klinisk relevant overlevelse«: om grangrene var i stand til at overleve 24 dage. Derudover blev grangrenenes vægt noteret ved eksklusion.

Statistisk analyse

En a priori-poweranalyse blev udført for at identificere den nødvendige minimale stikprøvestørrelse til studiet. Beregningerne viste, at for at opnå en statistisk power på 80% med det formål at detektere en overlevelsesforskel på mere end fire dage med en forventet standardafvigelse på fire dage ville det kræve mindst 16 deltagere pr. gruppe ved et signifikansniveau (α) på 0,05. Eftersom studiet omfattede tre behandlingsgrupper (ASA, placebo og sildenafil), blev det besluttet at øge stikprøvestørrelsen til 20 deltagere pr. gruppe for at sikre tilstrækkelig statistisk kraft til at teste vores hypotese.

Deltagerne blev initialt kategoriseret i tre grupper baseret på typen af behandling: ASA, placebo og sildenafil.

Demografiske variable blev opsummeret ved hjælp af gennemsnit og standardafvigelser. Gruppeforskelle blev vurderet ved hjælp af ANOVA og χ^2 . $p < 0,05$ blev vurderet som værende statistisk signifikant.

Logistisk regression blev brugt til at vurdere den klinisk relevante overlevelse, hvor den uafhængige variabel var allokatonsmedicin. Analysen blev justeret for høj-/lavdosis, inklusionsvægt og bundareal i af-hinanden-uafhængige analyser.

Log-rank-test blev brugt til at evaluere statistiske forskelle i æstetisk overlevelse mellem grupper. Univariat og multivariat Cox-regressionsmodeller blev opbygget for at vurdere risikoen for æstetisk forringelse. Den uafhængige variabel var allokatonsgruppe. Hazard ratio (HR) blev beregnet med 95% konfidens-intervaller (KI), justeret i to separate modeller for 1) ujusteret og 2) justeret for inklusionsvægt og bundareal.

Regressionsanalyser blev udført med forced entry, hver model anvendt for sig og med overlevelsestid som den afhængige variabel.

Analyserne blev udført ved hjælp af SPSS statistisk software, version 28.0.0 (IBM Corporation, USA).

RESULTATER

Grendemografi og primære endepunkter

Undersøgelsen undersøgte virkningen af ASA, placebo og sildenafil på flere kliniske målinger. Der blev observeret minimal variation i bundareal og inklusionsvægt mellem grupperne, uden statistisk signifikans (Tabel 1).

TABEL 1 Oversigt over inklusionsparametre og outcomes for de tre behandlingsgrupper: acetylsalicylsyre, placebo og sildenafil.

	ASA	Placebo	Sildenafil	p-værdi
<i>Inklusionsparametre</i>				
Bundareal, gennemsnit (\pm SD), mm ²	18,8 (\pm 2,9)	19,2 (\pm 2,7)	19,2 (\pm 2,7)	0,92
Inklusionsvægt, gennemsnit (\pm SD), g	28 (\pm 7)	29 (\pm 7)	31 (\pm 8)	0,49
<i>Outcome</i>				
Vægtforskel, gennemsnit (\pm SD), g	11,3 (\pm 6,0)	13,6 (\pm 4,1)	15,9 (\pm 6,3)	0,04
Overlevelsestid, gennemsnit (\pm SD), dage	17 (\pm 6)	20 (\pm 8)	21 (\pm 7)	0,30
Klinisk relevant overlevelse ^a , n (%)	3 (15)	5 (25)	5 (25)	0,68

ASA = acetylsalicylsyre; SD = standardafvigelse.

a) Levetid > 24 dage.

Overlevelsestiden viste ingen signifikante forskelle mellem grupperne ($p > 0,05$). Vedrørende vægtudvikling blev der fundet en stigende trend fra ASA til placebo og sildenafil med en statistisk signifikant forskel ($p = 0,04$).

Ved placebo- og sildenafilgrupperne blev der fundet en højere procentdel af klinisk relevant overlevelse end i ASA-gruppen, dog uden statistisk signifikans ($p > 0,05$).

24-dagesoverlevelse

Tabel 2 viser en logistisk regression over den klinisk relevante overlevelse (24-dagesoverlevelse). ASA havde i den ujusterede analyse ikke en signifikant forskellig risiko for mortalitet med 0,529 (95% KI: 0,108-2,598), $p = 0,433$. Der var ingen signifikant forskel, når analysen blev justeret for medicindosis, inklusionsvægt og afklippet bundareal af grenen.

TABEL 2 Resultater af logistisk regression, justeret og ujusteret, for effekten af forskellige behandlinger på klinisk relevant overlevelse.

	OR (95% KI)	p-værdi
<i>Ujusteret</i>		
Placebo ^a	1	
ASA	0,529 (0,108-2,598)	0,43
Sildenafil	1.0 (0,239-4,184)	1,00
<i>Justeret^b</i>		
Placebo ^a	1	
ASA	0,513 (0,085-3,096)	0,47
Sildenafil	1,037 (0,2-5,379)	0,97

ASA = acetylsalicylsyre; KI = konfidensinterval; OR = oddsratio

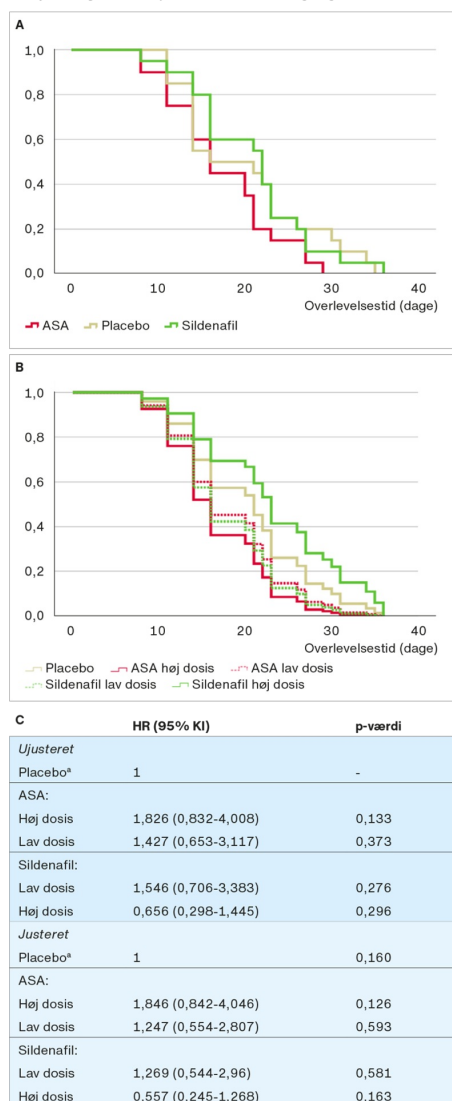
a) Reference.

b) Justeret for dosis, inklusionsvægt, bundareal.

Overlevelsesanalyse

Figur 2 illustrerer en Kaplan-Meier kurve for hver præparattype og viser ingen statistisk forskel i risikoen for »for-grim-til-jul« mellem de tre grupper med en log-rank-test ($p = 0,17$).

FIGUR 2 A. Kaplan-Meier-overlevelseskurve. Der sammenlignes æstetisk overlevelsestid blandt de tre behandlingsgrupper: ASA, placebo, og sildenafilfil. Statistisk signifikans er vurderet med log-rank-testen, der resulterede i en p-værdi på 0,17. **B.** Cox proportional hazards-overlevelseskurve fordelt på de seks allokationsgrupper. Kurven illustrerer æstetisk overlevelsestid af grangrene under forskellige behandlingsregimer: placebo, ASA i høj dosis, ASA i lav dosis, sildenafilfil i lav dosis, og sildenafilfil i høj dosis. **C.** Resultater af Cox proportional hazards-regression for æstetisk overlevelsestid af grangrene under forskellige behandlinger. Både i ujusterede og justerede analyser bruges placebo som referencegruppe. I justerede analyser tages der højde for inklusionsvægt og bundareal.



ASA = acetylsalicylsyre; HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval.
a) Reference.

Overlevelsen blev yderligere undersøgt med Cox-regression som illustreret i Figur 2. De specifikke værdier for Cox-regressionen er fremstillet i Figur 2C. Alle medikamenter havde en øget HR for eksklusion sammenlignet med placebo, dog ingen signifikant. Kun højdosisildenafil skilte sig ud med en lavere risiko for mortalitet; HR = 0,656 (0,298-1,445) (p = 0,296).

Der var ingen ændringer i de justerede analyser. Det var fortsat kun højdosisildenafil, der skilte sig ud med HR = 0,557 (0,245-1,268) (p = 0,163).

I dette tripelblindede lodtrækningsforsøg undersøgte ASAs effekt på juletræers ÆL. Studiet inkluderede 60 grangrene, der blev randomiseret til enten ASA, placebo eller sildenafil. Der fandtes ingen signifikante forskelle på den egentlige ÆL, men signifikant forskel i vægttabet ved eksklusion. Ved logistisk regression så vi ingen klinisk relevant forskel i længden af ÆL. Analysen blev bekræftet af en Cox-regression. Overraskende observeredes, at højdosissildenafilgruppen havde tendens til længere overlevelse modsat alle andre forsøgsgrøene. Resultatet var dog ikke statistisk signifikant.

Styrker

RCT har en høj evidensgrad, og inden forsøgets start var der indsendt en protokol, der var offentligt tilgængelig. Studiet har været tripelblindet, så hverken undersøgere, forsøgsdeltagere eller databehandlere har vidst, hvad de lavede. Vores beslutning om at opløse kalktabletter i den væske, placebogruppen opholdt sig i, har sikret blinding af de inkluderede grøene, samt at sigtbarhed og mængden af bundfald i væskerne har været sammenlignelige for undersøgerne. Derudover stammede alle grøene fra samme træ, blev afklippet på samme dag og blev inkluderet på samme dag, hvilket har fjernet nødvendigheden af at justere for forskelle i temperatur, luftfugtighed, pollental, vindstyrke i gennemtrækket, soltimer og eksponering for julemusik.

Begrænsninger

Vores studie skal ses i julelyset af de begrænsninger, vores studiedesign måtte have, og man skal muligvis tage resultaterne med et gran salt.

En svaghed er, at eksklusionen har fundet sted på baggrund af subjektive vurderinger. Hvis der var opstillet objektive mål, ville det øge reproducerbarheden af studiet. Vores forsøgsdesign kommer til gengæld tæt på den kliniske virkelighed, hvor lægmand netop ikke objektiviserer juletræets udtryk gennem vægtændringer, biopsier, spektrofotometriske analyser eller belastningsanalyser af grangrensrigiditeten. Det kan dog ikke afvises, at disse måleinstrumenter kunne anvendes til at bygge en mere præcis model, der kunne give et sandt, objektivt mål for skønhed.

Det er ligeledes en svaghed, at vi kun har taget stilling til den æstetiske værdi. Man kunne også have forestillet sig en klinisk funktionalitet, som er sparsomt belyst. F.eks. kunne der udvikles en stressbelastningstest, som vurderede mængden af pebernødder, der kan placeres i et kræmmerhus før målbart faldende grenrigiditet.

Til sidst skal det noteres, at modertræet var bærer af to toppe og således fra start, ganske i overensstemmelse med den vestlige verdens juleånd, var vurderet som værende usælgeligt som juletræ. Dette betyder, at selvom vi udelukkende afklippede grøene, som ikke kunne skelnes fra ettoppsgrantræsgrangrene, havde samtlige grøene en genetisk disposition for at være for grimme til jul.

Fortolkning af resultater

Vores data viste, at ingen af de anvendte behandlinger havde en signifikant effekt på grangrenenes ÆL. Dog oplevede grenene i sildenafilgruppen et markant højere vægttab ved eksklusionstidspunktet, uden at det påvirkede deres æstetiske kvalitet negativt i forhold til kontrolgrupperne. Denne observation er interessant, da det rejser en ny hypotese om, at grenens rigiditet – forlænget specifikt af sildenafil – er afgørende for at opretholde en høj æstetisk standard, uanset vægttab.

Som en ekstra julegave præsenterede studiet et fingerpeg om en objektivisering af, hvornår et juletræ bør forvises til kulden igen. I gennemsnit tabte hver gren 45,8% vægt inden eksklusion, og hvis baggrundsbefolkningen risikerer at ødelægge julefreden ved diskussioner om sand skønhed og om, hvornår deres juletræ skal smides ud, anbefaler vi at måle juletræet ved indkøb og kassere det efter et vægttab på 45,8%.

KONKLUSION

I dette tripleblinded RCT blev der ikke observeret nogen signifikante forskelle på den æstetiske levealder af juletræer, hverken efter eksponering af ASA eller sildenafil. Vi forventer, at relevante arbejdsgrupper vil tage vores resultater med til udarbejdelsen af fremtidige nationale guidelines.

Yderligere forskning vil dog være nødvendig for endeligt at afkræfte husmorrådet om ASA i juletræsfoden. Man kunne f.eks. inkludere flere og hele juletræer til en test af ikke bare en subjektiv æstetisk levealder, men også en objektiviseret æstetisk levealder samt en klinisk relevant funktionalitet.

Korrespondance Morten Pais Ruge. E-mail: morten.ruge@rsyd.dk

Antaget 2. november 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. december 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V202311

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Christmas article: The effect of acetylsalicylic acid and sildenafil on the aesthetic lifespan of spruce branches: a triple-blind, tree branch, randomized, controlled trial

Morten Pais Ruge, Therese Mørch, Sara Pais Ruge & Anders Schack

Ugeskr Læger 2023;185:V202311

Introduction Acetylsalicylic acid (ASA) has commonly been touted for its potential to extend the aesthetic lifespan (EL) of Christmas trees when added to the water in the tree stand. This study examined the efficacy of ASA in prolonging the aesthetic longevity of spruce branches, in comparison to placebo and sildenafil.

Intervention We conducted a triple-blinded, randomised clinical trial, wherein 60 spruce branches were allocated to one of three treatment arms in a 1:1:1 ratio. The primary intervention was ASA, compared against both placebo and sildenafil treatments. The study's primary endpoint was the EL of the spruce branches.

Results All participating branches completed the study. No statistically significant differences were observed in the survival times across the three groups: ASA 17 days (standard deviation (SD): 6), placebo 20 days (SD: 8), and sildenafil 21 days (SD: 7); $p = 0.30$. Both the log-rank test and adjusted Cox proportional-hazards analyses failed to show any significant variations in aesthetic survival time among the treatment arms ($p > 0.05$).

Conclusion Given our findings, there is no empirical support for the widely held recommendation of adding ASA to the water at the base of a Christmas tree to extend its aesthetic lifespan.

Funding none.

Trial registration none.

REFERENCER

1. Bendix MBKS, HNørhøj. Overblik: Alt om kirkeåret, 2017. <https://www.kristendom.dk/historier/kirkeaar> (8. nov. 2023).
2. »Læger«. <https://www.facebook.com/groups/medicinsk.tombola/about/> (1. aug 2023).

3. Quist D. Dette juletræ holder længst og drysser mindst, 2022. <https://seniornews.dk/2022/12/15/dette-juletrae-holder-laengst-og-drysser-mindst/> (8. nov 2023).
4. Boding JT. Kan du holde juletræet frisk med kodimagnyl?
5. <https://www.bolius.dk/kan-du-holde-juletraeet-frisk-med-kodimagnyl-20852> (8. nov. 2023).
6. Nielsen TS Hold træet flot, giv det en hovedpinepille. www.bt.dk 17. dec 2011. <https://www.bt.dk/content/item/146162> (8. nov. 2023).
7. Stage M. Holder juletræer længere på en kodimagnyl? Ingeniøren 19. dec 2017. <https://ing.dk/artikel/holder-juletraeer-laengere-paa-en-kodimagnyl> (8. nov. 2023).
8. Leslie CA, Romani RJ. Salicylic acid: a new inhibitor of ethylene biosynthesis. Plant Cell Rep. 1986;5(2):144-6. doi :10.1007/BF00269255.
9. Lee JJ, Simmons DL. Antipyretic therapy: clinical pharmacology. Handb Clin Neurol. 2018;157:869-881. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00054-9.
10. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1996;8(2):47-52.
11. Ruge M, Mørch T, Pais S, Schack A. Effect of acetylsalicylic acid and sildenafil on the longevity of spruce branches: a triple-blinded randomized control trial. Protocol Exchange. <https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-2301/v1>
12. Cirkel. n.d. Webmatematik. <https://www.webmatematik.dk/lektioner/7-9-klasse/areal/cirkel>. (5. sep 2023).
13. <https://www.jemogfix.dk/juletraesfod-i-plast-og-metal/1133/9053906/> (8. aug 2023).
14. Haahr M. n.d. RANDOM.ORG - Sequence Generator. <https://www.random.org/sequences/?min=1&max=60&col=1&format=html&rnd=new> (5. sep 2023).