

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Vi skal være opmærksomme på, at begreber som f.eks. autonomi og risici ikke er objektive størrelser, men kan tolkes forskelligt, afhængigt af om man kommer fra en gruppe- eller en individorienteret kultur.

Som et eksempel kan nævnes, at hos patienter, som er vant til en mere autoritær lægefigur, kan en ikkeautoritær fremtræden blive tolket som manglende kompetence, hvilket kan påvirke patientens lyst til at deltage i forskningsundersøgelser. Her kunne man vurdere, om det ville være relevant at optræde med større autoritet, end man normalt ville gøre, for dermed at signalere den kompetence, som er nødvendig for at skabe den nødvendige tillid i forhold til patienten.

Det er en hårfin balance på den ene side at håndhæve essensen i de fire principper og på den anden side tillempe disse i en respekt for det anderledes i den anden kultur. At tillempe principperne kan imidlertid være måden at nærme sig principperne på. Nemme løsninger gives ikke.

Konklusion

I de seneste 30 år har det danske sundhedsvæsen fået en stadig mere kulturel mangfoldig patientgruppe. Forskningen bør afspejle denne realitet for at sikre, at blandt andet nye behandlinger ikke unddrages visse grupper. Patienter skal gives mulighed for at få den viden og forståelse, der gør det etisk forsvarligt at indgå i sundhedsvidenskabelig forskning. At tilvejebringe patienter af anden etnisk baggrund denne forudsætter dog, at forskeren selv har en vis viden om andre kultur-

former såvel som en forståelse for, at kulturelle forskelle kan have en betydning for tilgangen til de medicinske etiske principper. Anerkendelse og forståelse af, at kulturelle forhold kan have betydning for etiske problemstillinger og for etniske minoriteters deltagelse i forskningsprojekter, behøver dog ikke nødvendigvis at betyde, at beslutningerne bliver mere tilfredsstillende for de involverede parter, men det kan hjælpe læger og patienter til at kunne acceptere denne kompleksitet [8].

Korrespondance: *Marianne Kastrup*, Videnscenter for Transkulturel Psykiatri Psykiatrisk Klinik, Neurocentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100-København Ø. E-mail: RH12829@rh.dk

Antaget: 18. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Miskimen T, Marin H, Escobar J. Psychopharmacological research ethics: special issues affecting US ethnic minorities. *Psychopharmacology* 2003;171:98-104.
2. Guerrero M, Heller PL. Sociocultural limits in informed consent in dementia research. *Alzheimer Dis Ass Disorders* 2003;17:26-30.
3. Bäärnhielm S, Ekblad S. Qualitative research, culture and ethics: a case discussion. *Transcultural Psych* 2002;39:469-83.
4. Gillon R. Ethics needs principles – four can encompass the rest – and respect for autonomy should be "first among equals". *J Med Ethics* 2003;29:307-12.
5. Okasha A. The new ethical context of psychiatry. I: Sartorius N, Gaebel W, López-Ibor JJ et al, red. *Psychiatry in Society*. London: Wiley, 2002.
6. Parker DB, Barrett RJ. Collective danger and individual risk: cultural perspectives on the hazards of medical research. *Intern Med J* 2003;33:463-4.
7. Pedersen C, Bjerrum L, Friis H et al, red. *Lægemiddelkataloget*. København: Dansk Lægemiddelinformation, 2003.
8. Irvine R, McPhee J, Kerridge I. The challenge of cultural and ethical pluralism to medical practice. *Med J Australia* 2002;176:174-5.

Højdensitet lipoprotein: et nyt mål i kampen imod aterosklerotisk sygdom

Overlæge Peter Riis Hansen

Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P

Det er velkendt, at højt Plasma (P)-lavdensitet lipoprotein (LDL)-kolesterol og lavt P-højdensitet lipoprotein (HDL)-kolesterol er uafhængige risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Selv om sænkning af P-LDL vha. statinpræparater har givet en betydelig terapeutisk gevinst, har denne lidelse fortsat høj morbiditet og mortalitet. Der er derfor stor interesse for andre behandlingsstrategier, og her har man i de seneste år fokuseret på HDL og dets dominerende apolipoprotein (apo), apo A-I. Antiaterogene effekter af HDL omfatter bl.a. transport af kolesterol fra karvæggen og andre perifere væv til udskillelse via leveren (revers kolesteroltransport),

nedsat oxidation af LDL samt en række antiinflammatoriske effekter, f.eks. nedsættelse af karendotelets eksplosion af adhæsionsmolekyler og bidrag til øget vaskulær bioaktivitet af nitrogenoxyd [1]. HDL består af strukturelt og funktionelt heterogene partikler, hvis koncentration og egenskaber bl.a. bestemmes af kolesteroltransferprotein (CETP), som fremmer ombytningen af kolesterolrestre i HDL med triglycerider i triglyceridholdige lipoproteinpartikler [2]. P-HDL-kolesterol er endnu ikke etableret som et direkte terapimål, men bør vurderes i relation til individets samlede risikoprofil. Lavt P-HDL defineres som værdier <1,0 mM, og i epidemiologiske undersøgelser er blot få procenter ændring af P-HDL fundet at være korreleret med en signifikant ændret risiko for kardiovaskulær sygdom. P-HDL stiger op til 10-15% ved behandling med statiner og op til 25-30% med fibrater eller niacin, men effekten er ofte beskedent. Der er derfor stor opmærksomhed på

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

nye farmakologiske mekanismer mhp. at udnytte HDL's antiaterogene virkninger. En række behandlingsprincipper testes for tiden i kliniske forsøg, og det er fundet relevant at give en kort status over dette aktive forskningsområde [3, 4].

Tilførsel af eksogent apo A-I

Parenteral tilførsel af oprenset HDL eller apo A-I hhv. transgen eller adenoviral overførsel af apo A-I kan i dyreforsøg beskytte imod eksperimentel aterosklerose, og denne effekt er også opnået ved administration af korte apo A-I peptidkæder, syntetiseret af D-aminosyrer, som kan indgives peroralt [5]. Der kendes flere naturlige apo A-I-mutationer, og i 1980 fandt man hos en norditaliensk familie en apo A-I-variant, som formentlig beskytter imod hjerte-kar-sygdom, fordi dette såkaldte apo A-I Milano stimulerer revers kolesteroltransport mere effektivt end vildtype apo A-I [6]. Intravenøs indgift af rekombinant apo A-I Milano-fosfolipid-komplekser forbedrer endotel dysfunktionen og hæmmer aterosklerose i dyremodeller. Dette behandlingsprincip er for alvor kommet i søgelyset, efter at man i en mindre randomiseret undersøgelse af patienter med akut koronarsyndrom fandt en lille, men signifikant regression af det koronare ateromvolumen, bedømt ved intravaskulær ultralydundersøgelse efter kun fem ugentlige infusioner af rekombinant apo A-I-Milano [7]. Det er første gang, at der er fundet overbevisende tegn på regression af koronarsygdom hos mennesker efter farmakologisk terapi, og der er nu iværksat en større klinisk undersøgelse med rekombinant apo A-I-Milano, ligesom peptider med apo A-I-lignende effekter er i en tidlig klinisk afprøvningsfase.

Hæmning af CETP

Da en af CETP's virkninger er at flytte kolesterol fra HDL til LDL, kan hæmning af CETP forventes at få P-HDL til at stige, men effekten på lipidomsætning og revers kolesteroltransport er usikker, hvilket også gælder korrelationen mellem CETP-genpolymorfier (som ofte fører til nedsat P-CETP og høj P-HDL) og aterosklerotisk sygdom [2]. Proaterogene virkninger af CETP støttes af, at der hos CETP-transgene mus kan udvikles forværret eksperimentel aterosklerose, ligesom CETP-hæmning ved indgift af *antisense*-oligonukleotider, antistoffer eller vaccination mod CETP kan medføre reduceret aterosklerose i dyremodeller [2]. Disse resultater har ført til udvikling af farmakologiske CETP-hæmmere og fase II-forsøg med to stoffer, som er længst fremme i udviklingen, torcetrapib og JJT-705, har vist markante stigninger i P-HDL [8, 9]. Der er iværksat en fase III-undersøgelse af torcetrapibs virkning på koronarsygdom, bedømt ved intravaskulær ultralydundersøgelse, ligesom kombinationspræparater med CETP-hæmmer plus statin er under afprøvningsfase.

Andre HDL-relaterede behandlingsstrategier

Tangiens sygdom (familiær HDL-mangel) skyldes mutationer i genet for adenosintrifosfatbindende kassettransporter

Lavt P-HDL-kolesterol er en kardiovaskulær risikofaktor
HDL har antiaterogene effekter, bl.a. ved revers kolesteroltransport
HDL's metabolisme er delvist uafklaret
Terapeutisk udnyttelse af HDL's karprotektive effekter afprøves i kliniske forsøg

A1 (ABCA1), hvis aktivitet styrer den cellulære HDL-syntese og apolipoproteinmedieret effluks af cellulært kolesterol. ABCA1-genets promotor påvirkes af visse nukleære receptorer, f.eks. peroxysom-proliferator-aktiverede receptorer (PPAR) α , γ , og δ , lever x-receptor (LXR) og retinoid x-receptor (RXR). Stimulation af ABCA1 er baggrunden for stigningen i P-HDL ved behandling med fibrater (PPAR α -agonister) eller glitazoner (PPAR γ -agonister), og med sigte på at øge P-HDL og fremme ABCA1-medieret revers kolesteroltransport pågår der udviklingsprogrammer med kombinerede PPAR-agonister og agonistligander for LXR og RXR [4, 10]. Sådanne agonister aktiverer dog en række forskellige gener, og enkelte programmer har måttet afsluttes pga. uacceptable sideeffekter. *Scavenger receptor binding protein-1* (SR-BI) faciliterer cellulær effluks af kolesterol til HDL og optagelse af HDL's kolesterol i leveren. Da mangel på SR-BI hos mus fører til øget P-HDL og øget aterosklerose, mens opregulering af SR-BI har modsatte effekter, har sidstnævnte behandlingsstrategi også aktualitet. Terapeutiske muligheder med andre mediatorer, der er involveret i revers kolesteroltransport, f.eks. lecitin-kolesterol-acyltransferase, paraoxonase, apolipoprotein E og apolipoprotein A-IV er forløbig helt uafklarede.

Konklusion

Behandlingsprincipper, som medfører stigning i P-HDL og udnytter de antiaterogene effekter af HDL, apo AI og evt. andre HDL-relaterede mediatorer, repræsenterer en ny og lovende terapeutisk strategi ved hjerte-kar-sygdom. Sammenlignet med LDL og statiner er forholdene omkring HDL væsentligt mere komplicerede, og en endelig afklaring af de terapeutiske muligheder afventer resultaterne af store kliniske undersøgelser med både surrogatmål og kliniske endepunkter. De foreliggende resultater giver dog en positiv forventning til farmakologiske muligheder for vaskulær beskyttelse via virkninger på HDL, og i løbet af de nærmeste år forventes der at fremkomme valide kliniske data om bl.a. apo AI-Milano og CETP-hæmmere.

Korrespondance: Peter Riis Hansen, Kardiologisk Laboratorium P, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 23. april 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl III):III-8-III-14.
2. Barter PJ, Brewer HB, Chapman MJ et al. Cholesteryl ester transfer protein: A novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:160-7.
3. Shah PK, Kaul S, Nilsson J et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001;104:2376-83.
4. Shah PK, Kaul S, Nilsson J et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins. An idea whose time for testing is coming, part II. *Circulation* 2001;104:2498-2502.
5. Navab M, Anantharamaiah GM, Hama S et al. Oral administration of an apo A-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105:290-2.
6. Franceschini G, Calabresi L, Chiea G et al. Increased cholesterol efflux potential of sera from apoA-I Milano carriers and transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1257-62.
7. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2003;290:1192-300.
8. De Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AFH et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans. *Circulation* 2002;105:2159-65.
9. Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *New Engl J Med* 2004;350:1505-15.
10. Joseph SB, Tontonoz P. LXRs: New therapeutic targets in atherosclerosis? *Curr Opin Pharmacol* 2003;2:192-7.

Seks alkoholiske drikkes indflydelse på alkoholpromille i blod og udåndingsluft

Overlæge Henrik Hey & læge Peter Haslund-Vinding

Vejle Sygehus, Medicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: I denne undersøgelse har vi som udtryk for biotilgængeligheden målt arealet under kurven (AUC) for seks alkoholiske drikke og vurderet pålideligheden af alkoholmetermetoden ved at måle alkoholconcentrationen i udåndingsluften sammenlignet med alkoholconcentrationen i blod.

Materiale og metoder: I en klinisk kontrolleret undersøgelse blev virkningen af seks alkoholiske drikke undersøgt hos 12 raske personer (fem mænd og syv kvinder). De deltagende mænd indtog over 15 minutter 36 gram alkohol, mens kvinderne fik 24 gram alkohol. Der blev foretaget en sammenligning af alkoholconcentrationen i blod og udåndingsluft med et alkoholmeter efter 0 minutter, 30 minutter, 60 minutter, 90 minutter, 120 minutter og 180 minutter.

Resultater: AUC for rødvin var 1.384 ± 153 mmol/l \times min, hvidvin 1.646 ± 357 mmol/l \times min, mousserende vin 1.444 ± 358 mmol/l \times min, Elefant øl 1.559 ± 250 mmol/l \times min, Smirnoff Ice 1.124 ± 201 mmol/l \times min og for ren alkohol 1.691 ± 359 mmol/l \times min. Der var signifikant forskel i AUC mellem ren alkohol, de tre drikke rødvin, mousserende vin og Smirnoff Ice ($p < 0,01$). Glukose- og insulinconcentrationen øgedes med henholdsvis en faktor 2 og en faktor 4, 60 minutter efter indtagelse af Elefant øl og Smirnoff Ice ($p < 0,05$). Undersøgelse af alkoholpromillen målt med alkoholmeter og i blodet viste en høj korrelationskoefficient på $r^2 = 0,77$, $r = 0,87$ ($p < 0,005$). En kvalitetsvurdering af alkoholmetermetoden viste en sandsynlighed på 1%, for at en person med alkoholmeteret på $> 0,5\%$ har en alkoholconcentration i blodet på $\leq 0,5\%$ (falsk positiv). Omvendt var der 59% med en alkohol-

concentration i blodet på $\geq 0,5\%$, som havde en normal alkoholmeteret (falsk negativ).

Konklusion: Undersøgelsen viste, at det ikke var ligegyldigt, hvilken alkoholtype man drak. Afhængigt af, hvilken type drik der indtages, vil alkoholabsorptionen være forskellig. De målte alkoholconcentrationer vil blandt andet være afhængige af glukose- og insulinmetabolismen. Anvendelsen af alkoholmetermetoden til promillebestemmelse kan bruges som screening af alkoholpåvirkede, men bør følges op med kontrolundersøgelser.

Hey et al [1] har i en tidligere publiceret undersøgelse vist, at indtagelsen af 36 gram Smirnoff Ice førte til en reduktion af alkoholpromillen med 33% i forhold til indtagelse af samme vægtmængde ren alkohol. Samtidig ændredes glukosemetabolismen med stigning i blodglukose- og insuliniveauet, ligesom der opstod ændringer i væksthormonaksen [2].

I Danmark er grænsen for spirituskørsel 0,5 promille alkohol, der måles i blodet. I andre europæiske lande som f.eks. Sverige, Norge, Finland, England, Holland, Frankrig og Østrig, men også i USA og Canada, anvendes bestemmelsen af alkoholconcentrationen i udåndingsluft som bevis i en eventuel retssag. Derfor fandt vi det interessant, at sammenligne alkoholconcentration målt i udåndingsluft og i blod.

Formålet med denne undersøgelse er at estimere biotilgængeligheden for rødvin, hvidvin, mousserende vin og Elefant øl hos raske og sammenligne resultaterne med indtagelse af ren alkohol og Smirnoff Ice samt at vurdere pålideligheden af de anvendte alkoholmetre ved detektering af alkoholconcentrationen i udåndingsluften (AKU) og sam-