

Resultat från RIKS-HIA

Betydelse av tidig statinbehandling efter akut hjärtinfarkt

Svensk frontlinjeforskning

Stenstrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285:430-6.

II Randomiserade studier har visat att statinbehandling är mortalitetsreducerande som sekundärprevention påbörjad 4–6 månader efter en hjärtinfarkt, men det har varit oklart hur tidig behandling med statiner påbörjad redan i anslutning till infarkten påverkar förloppet. Detta har medfört kraftigt varierande regimer vid olika sjukhus inom Sverige. Målet med studien var att undersöka effekten på 1-årsdödlighet hos infarktpatienter av statinbehandling påbörjad redan före utskrivning från sjukhus.

Genom att samköra data från svenska

hjärtintensivvårdsregistret RIKS-HIA med Dödsorsaksregistret kunde överlevnadsdata och dödsorsaker erhållas för 19 599 hjärtinfarktpatienter som levande lämnade något av de 58 deltagande sjukhusen åren 1995–1998. Propensity score användes för att beräkna sannolikheten att patienten behandlats med statin. Därefter utfördes Cox multipla kovariata överlevnadsanalys inkluderande 43 kovariater innehållande riskfaktorer, åtgärder, komplikationer, medicinering m m.

Bland de 14 071 patienter som skrevs hem utan statinbehandling var den ojusterade 1-årsmortaliteten 9,3 procent (1 307) jämfört med 4,0 procent (219) av de 5 528 patients som behandlats med statin. Efter Cox regressionsanalys kvarstod en relativ riskreduktion på 25 procent som var associerad med statinbehandling när hänsyn tagits till de övriga 43 kovariaterna (RR 0,75; 95 procents konfidensintervall 0,63–0,89; P=0,001).

Denna riskreduktion kvarstod i alla subgruppsanalyser baserade på ålder, kön, riskfaktorer, tidigare sjukdomar och medicinering.

Slutsats

Tidig statinbehandling av hjärtinfarktpatienter är associerad med signifikant reducerad 1-årsdödlighet. Analysen tyder också på att randomiserade studieresultat på statinbehandling i senare skede får en viktig betydelse i klinisk vardag, då behandlingen används på en svensk oselektad infarktpopulation med lipidvärden över referensnivåerna (total kolesterol >5,2 mmol/l eller LDL >3,0 mmol/l).

Ulf Stenstrand

Ulf.Stenstrand@lio.se

Lars Wallentin

Lars.Wallentin@card.uas.lul.se

RIKS-HIA gruppen

www.riks-hia.c.se

Ny metod möjliggör klassificering av ärftlig bröstcancer

Svensk frontlinjeforskning

Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y, Radmacher M, Bittner M, Simon R, et al. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer.

N Engl J Med 2001;344(8):539-48

Kommentar i:

N Engl J Med 2001;344(8):601-2

II Cirka 5–10 procent av all bröstcancer är ärftlig. Nedärvda mutationer i bröstcancer generna BRCA1 eller BRCA2 kan förklara cirka en tredjedel av dessa ärftliga fall, och är också den bakomliggande förklaringen i majoriteten av familjer där både bröst- och ovarialcancer ingår. Generna har en funktion i DNA-reparation och cellcykelkontroll, och antas fungera i en gemensam signalkedja i cellen. Brösttumörer från BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare har vissa histopatologiska kännetecken som antyder olikheter i tumörutveckling, men dessa kan inte användas i diagnostiskt syfte. Mutationsanalys av de stora och genomiskt komplexa generna är både kostsam och tidskrävande.

En mer noggrann tumörbiologisk karakterisering av dessa tumörer skulle

kunna användas för diagnos, spegla tumörutvecklingen och användas för att optimera behandlingar. En ny era har inletts i och med färdigställandet av hela det mänskliga genomet, och utvecklingen av kraftfulla metoder som möjliggör globala analyser av t ex genuttryck.

I ett samarbetsprojekt mellan onkologiska forskningsavdelningen vid Lunds Universitet och National Human Genome Research Institute vid National Institutes of Health i USA har vi analyserat brösttumörer med s k cDNA microarrays, eller »DNA chips«. Denna teknik bygger på hybridisering av två fluorescensmärkta RNA-prober (tumör respektive referens) med tusentals cDNA-kloner som immobiliserats på ett mikroskopglas, och möjliggör simultan analys av uttrycket av tusentals gener i ett enda försök.

Vår studie, nyligen publicerad i *New England Journal of Medicine*, visar att det går att klassificera ärftlig bröstcancer baserat på globala genuttrycksprofiler. Vi fann att olika grupper av gener reglerades på olika sätt beroende på vilken grupp tumörerna tillhörde. En sporadisk tumör, som inkluderats i studien, visade sig dessutom enligt alla statistiska analyser vara lik en BRCA1-tumör. Det visade sig vid närmare analys att denna patient inte hade någon mutation i genen,

men däremot ett defekt uttryck av BRCA1-genen orsakat av s k promotormetylering. Detta visar att cDNA microarray-metoden är mycket känslig, och kan detektera skillnader i genuttryck mellan olika typer av bröstcancer.

Dessa experiment genererar dessutom en enorm mängd information som tillsammans med andra metoder kommer att bidra till att öka vår kunskap om funktionen hos och samspelet mellan olika gener vid tumörprogression.

I framtiden, då en större del av det mänskliga genomet analyserats med denna metod, och de mest relevanta genetiska skillnaderna identifierats, är det troligt att denna typ av övergripande studier av genexpression kommer att användas för att individualisera behandlingar och prediktera behandlingsrespons hos patienter för att öka effektiviteten och minska biverkningar av behandlingar. Detta har föranlett att cDNA microarray-tekniken numera finns etablerad även vid onkologiska klinikers forskningsavdelning vid Lunds Universitetssjukhus. Metoden förväntas i framtiden kunna användas både för prognostik och diagnostik inom många olika sjukdomsområden.

Ingrid A Hedenfalk

ihedenfa@nhgri.nih.gov