

Kraftig viktuppgång hos barn av antipsykotisk medicinering

Amerikanska forskare har studerat viktuppgång hos barn och ungdomar till följd av antipsykotisk medicinering. Resultaten är iögonenfallande. Det visade sig nämligen att användning av antipsykotiska preparat hos unga resulterar i en kraftig viktuppgång. Rönen presenteras i tidskriften JAMA.

Studien omfattar 272 patienter i åldrarna 4–19 år som fick antipsykotisk medicinering insatt från att tidigare inte ha behandlats med sådan. Inkluderade preparat är nyare (atypiska) antipsykotika. Patienterna behandlades med aripiprazol (Abilify), olanzapin (Zyprexa), quetiapin (Seroquel) eller risperidon (Risperdal). En grupp patienter som inte behandlades farmakologiskt har utgjort kontroller.

Resultateten visar sammantaget att deltagarna gick upp rejält i vikt. Viktuppgången varierade dock mellan olika preparat. Efter en behandling på i genomsnitt elva veckor noterades att patienterna som fick olanzapin gått upp i vikt med i genomsnitt 8,5 kilo. För patienterna som fick quetiapin var viktuppgången i genomsnitt 6,1 kilo. Patienterna som fick risperidon, som utgjorde den klart största gruppen med 135 behandlade, gick upp med i genomsnitt 5,3 kilo. Aripiprazol resulterade i en genomsnittlig viktuppgång på 4,4 kilo. Att det rör sig om en substantiell viktuppgång ser man då mellan 10 och 36 pro-



Foto: Ian Hooton/SPL/IBL

I den aktuella studien understryker man att effekterna av antipsykotisk medicinering hos unga måste vägas mycket noga mot de de svåra kardiometabola biverkningar som behandlingen medför.

cent, procentandelen varierar beroende på preparat, av deltagarna gick från normalvikt till övervikt (BMI ≥ 25) alternativt från övervikt till fetma (BMI ≥ 30).

Författarna har även tittat på biverkningar vad gäller blodfetter. Här var bilden inte lika entydig. En ökning av totalt kolesterol, triglycerider och icke-

HDL-kolesterol noterades för olanzapin och quetiapin, medan triglyceriderna steg av risperidon. För aripiprazol noterades inte några större skillnader mellan behandlade och kontroller vad gäller lipiderna.

Att viktuppgång och diabetes är både kända och vanliga biverkningar av antipsykotisk medicinering är ingen nyhet. Den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) kräver tex en varningstext om att preparaten kan ge hyperglykemi och diabetes. Flera amerikanska medicinska organisationer, däribland American Diabetes Association och American Psychiatric Association, varnade 2004 för biverkningar i form av hyperlipidemi, diabetes och övervikt till följd av behandling med antipsykotika.

Den aktuella studien är dock en av de första där man tittar på sambandet specifikt hos barn och unga. Resultateten bekräftar den utveckling man har sett hos vuxna. Författarna understryker att effekterna av antipsykotisk medicinering hos unga måste vägas mycket noga mot de svåra kardiometabola biverkningar som behandlingen medför.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

JAMA. 2009;302:1765-73.

Svårt göra randomiserade kontrollerade studier av leverkirurgi

Inom evidensbaserad kirurgi är randomiserade, kontrollerade studier viktiga instrument. Inom leverkirurgin finns relativt få sådana. Den aktuella studien har, baserat på uppgifter om mortalitet och morbiditet i modern litteratur, undersökt förutsättningarna för randomiserade, kontrollerade studier inom leverkirurgin.

Med utgångspunkt i 32 publicerade arbeten från 2002–2007 utvalda efter i förväg uppgjorda kriterier gjorde författarna en systematisk översikt av mortalitet (1 procent) och morbiditet (galläckage 4,4 procent och leversvikt 2,6 procent) efter leverkirurgi. De kun-

de sedan räkna ut att för att i en studie kunna påvisa 33 procents förbättring av dessa resultat med en signifikansnivå på 0,05 och en styrka (power) på 90 procent skulle man behöva inkludera 15 614 patienter om studien syftade till att påvisa förändrad mortalitet.

För morbiditet i allmänhet efter leverkirurgi krävs 412 patienter, för galläckage 3446 patienter och för leversvikt 5924 patienter. Risken för att en studie har alltför låg styrka är uppenbar men kan kanske hanteras genom att enbart speciella grupper (tex patienter med lobresektioner), eller genom att en kombination av flera väl validerade leverkir-

urgiska komplikationer, studeras. Författarna föreslår register som en annan möjlighet.

Bristen på allmängiltiga definitioner av mortalitet och morbiditet är en svaghet i denna analys. I övrigt pekar författarna på viktiga faktorer vid planering av randomiserade, kontrollerade studier av leverkirurgi.

Jozef Urdzik

ST-läkare, doktorand,
kirurgiska kliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

van den Broek MA, et al. Br J Surg. 2009;96(9):1005-14.

Priset på genetisk analys rasar

Att sekvensera det mänskliga genom blir allt billigare. Ett företag i Kalifornien, Complete Genomics, rapporterar i Science att de kan göra en komplett sekvensering av en människas arvs massa, totalt runt 3 miljarder baspar, för 4 400 dollar, ungefär 30 000 kronor. Det motsvarar en kostnad på en krona för att analysera 100 000 baspar. Kostnaden har sjunkit oerhört snabbt. År 2003 kostade en sekvensering runt 300 miljoner dollar, motsvarande 2 miljarder kronor. År 2007 var kostnaden en miljon dollar, och i fjol var prislappen nere på 60 000 dollar, alltså 400 000 kronor.

Sekvenseringsmetoden forskarna använt bygger grovt och förenklat på att genomet delas så att det blir enkelsträngat och uppdelat i små bitar, runt 400 baspar långa. Dessa formar cirkular med en diameter på 200 nanometer (DNA-nanoballs). Sekvenseringen av dessa miljontals mindre sekvenser sker sedan. Med hjälp av kraftig mjukvara sätts fragmenten därefter samman till ett komplett genom. Tekniken kräver extremt små mängder reagenser, vilket

är den huvudsakliga anledningen till den låga kostnaden; kostnaden på 4 400 dollar avser just kostnaden för reagenser. Tekniken är tillförlitlig. I genomsnitt görs bara en felaktig analys på 100 000 baspar, vilket dock motsvarar 30 000–40 000 fel för ett helt genom.

På kort tid har det skett vad som måste beskrivas som en revolution vad gäller sekvensering av DNA. Det var år 2001 som forskare för första gången lyckades sekvensera en människas hela arvs massa. Bedriften blev oerhört uppmärksam. Det amerikanska bioteknikföretaget Celera kapplöppte med organisationen HUGO med representanter från flera länder. Celera hann först. HUGO, som påbörjats redan 1989, blev klart 2003. När Celera blev färdiga år 2001 krävdes runt tre års arbete till en kostnad på flera miljarder kronor för att sekvensera arvs massan hos en människa. I dag kan arbetet alltså göras för 30 000 kronor. Målsättningen är dock än mer ambitiös.

Complete Genomics vill pressa ned prislappen till 100 dollar för hela geno-



Sekvensering av arvs massan har för närvarande ett pris på 4 400 dollar.

Foto: SPL/IBL

met och kunna göra hela analysen på åtta timmar. Enligt forskare vid företaget går allt enligt planerna för att de ska uppnå detta mål under 2012. Att de låga kostnaderna för att analysera arvs massa kan komma att få stora implikationer när det gäller såväl medicinsk forskning som praktisk klinisk vardag är lätt att inse. Till exempel är individanpassad behandling ett allt större fält, som i korthet bygger på att mediciner och behandlingar skraddarsys utifrån patientens genetiska förutsättningar. Denna typ av behandling har givetvis mycket att vinna på billig genetisk analys.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Science. doi:10.1126/science.1181498

Nytt retrovirus kopplat till kroniskt trötthetssyndrom

Forskare i USA har påvisat infektion med ett nytt retrovirus, xenotropt murint leukemivirusrelaterat virus (XMRV), vid myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS). Om ett samband mellan infektion med XMRV och ME/CFS kan beläggas innebär det ett genombrott i forskningen. Orsaken till syndromet är okänd och botande behandling saknas.

XMRV är ett humant retrovirus som har likheter med HIV och HTLV-1 men är enklare uppbyggt. Viruset beskrevs första gången 2006 [PLoS Pathog. 2006; 2(3):e25], då man påvisat det i prostatacancervävnad hos patienter med en genetisk defekt i enzymet RNas L. Bakgrunden till att man började leta efter XMRV vid ME/CFS var kunskapen att dessa patienter också kan ha avvikelser i RNas L, en viktig del av cellens antivirala försvarssystem.

I en artikel publicerad i Science rapporteras att XMRV påvisats i vita blodproppar hos 68 av 101 patienter (67 procent) med ME/CFS men hos endast åtta av 218 kontroller (3,7 procent). Virusinfektionen uppfattas bli minska patienternas immunaktivitet. XMRV:s gene-



Retroviruset XMRV – marker för kroniskt trötthetssyndrom? Bilden: datorbearbetat retrovirus.

Foto: SPL/IBL

tiska struktur pekar på att det kan ha utvecklats från virus hos möss och därifrån hoppat över artgränserna till människan. De flesta virus överlever inte länge i människokroppen, men retrovirus kan överleva och HIV-virus kan finnas kvar livet ut. Det är då av intresse att även ME/CFS-sjukdomen uppfattas ha ett påtagligt kroniskt förlopp.

Om ett orsakssamband kan påvisas mellan virus och ME/CFS kan två konsekvenser förutses: dels kan identifieringen av XMRV bli en diagnostisk marker, som tillsammans med den kliniska undersökningen ger säkrare diagnos, dels kan fynden öppna dörren för prevention och behandling. Forskarkolleger som sysslar med HIV kan kanske ge ME/CFS-forskare vägledning.

Ett kausalsamband mellan XMRV

och ME/CFS är inte säkerställt. Det är alltså för tidigt att påbörja behandling med antivirala läkemedel. Undersökningar i Sverige är angelägna. Har även svenska ME/CFS-patienter XMRV? Är det den påverkan som virus har på DNA-uttrycket som är den patogenetiska faktorn eller leder virusinfektionen till en immunstörning som minskar tröskeln för andra infektioner, vilka i sin tur orsakar patienternas skiftande symptom? Patienterna kan ofta ha infektioner i luftvägarnas slemhinnor, urinvägarna och prostata. I Läkartidningen (nr 36/2009) diskuteras de diagnostiska svårigheterna vid ME/CFS, och behovet av diagnostiska markörer understryks. I artikeln presenteras också kontrollerade kliniska undersökningar vid vilka immunmodulerande behandling med ett stafylokokkvaccin framgångsrikt prövats.

Carl-Gerhard Gottfries

professor

Olof Zachrisson

överläkare;

båda Gottfriesmottagningen, Mölndal

Lombardi VC, et al. Science. 2009.

doi:10.1126/Science.117905