

Framsteg kring perorala MS-preparat

I New England Journal of Medicine presenteras tre kliniska multicenterstudier kring två preparat mot multipel skleros (MS) som båda kan tas per os: kladribin och fingolimod. Perorala preparat mot MS kan bli ett välkommet tillskott i den farmakologiska arsenalen mot sjukdomen; hittills har endast injektionspreparat funnits tillgängliga.

Kladribinstudien kallas Clarity och omfattar drygt 1300 patienter med MS som följdes under drygt två år. Behandling har jämförts med placebo. Deltagarna indelades i grupper som medicinerades vid två eller fyra tillfällen per år, där varje tillfälle omfattade dagligt intag av medicinen i 4–5 dagar. Detta innebär således att deltagarna tog medicinen bara 8–20 dagar per år. Primärt effektmått var återfall i sjukdomen. Löpande MR-undersökningar av hjärnan har gjorts; dessutom har man följt ytterligare ett antal kliniska parametrar.

Resultatet visar sammantaget en relativ riskreduktion vad gäller återfall på ca 58 procent med dosen 3,5 mg/kg kroppsvikt och på 55 procent med dosen 5,25 mg/kg kroppsvikt hos de patienter som behandlades med preparatet jämfört med dem som fick placebo.

Fingolimod har i de så kallade Freedom- och Transforms-studierna, som varadera inkluderar runt 1300 patienter, jämförts med både placebo och intramuskulära injektioner av interferon beta-1a en gång per vecka, vilket ofta erbjuds MS-patienter. Till skillnad från kladribin ges fingolimod dagligen. Jämfört med placebo hade fingolimod en effekt av samma magnitud som kladribin med en relativ riskreduktion vad gäller återfall på 54 procent med doseringen 0,5 mg och 60 procent med doseringen 1,25 mg. När man i stället jämförde preparatet med interferon beta-1a noterades även där en förbättring med en riskreduktion på 52 procent med dosen 0,5 mg

»... sannolikt är både fingolimod och kladribin minst lika effektiva som de behandlingar som erbjuds i dag, med den stora fördelen att de kan tas i tablettform.»

Genetisk förändring kan förklara svårbehandlad ångest

En vanlig genetisk förändring kan förklara varför vissa patienter lider av mer svårbehandlad ångestproblematik än andra. Det visar en analys i Science.

Forskarna studerade en vanlig enbaspolymorfi i den gen som kodar för BDNF (brain-derived neurotrophic factor), en faktor som påverkar lärande och minne. BDNF verkar specifikt ha betydelse för hjärnans inläring av rädsla, att kunna känna igen signaler om fara eller trygghet. Sådan igenkänning är nedsatt vid ångestsjukdomar som posttraumatiskt stressyndrom eller fobier. Behandlingen av dessa tillstånd syftar till att förbättra denna förmåga.

Den aktuella studien inbegrep 72 personer, varav hälften bar på BDNF-polymorfin. Personerna utsattes först för parade stimuleringar, dvs en neutral stimulering följt av en obehaglig. Detta fick personerna att koppla den neutrala stimuleringen till den obehagliga (betingning). Därefter utsattes de för bara den neutrala, med resultatet att de så småningom lärde sig att inget obehagligt skulle följa (sk utsläckning av betingningen). Svaret på stimuleringarna mättes med hudkonduktans, en elektrisk metod som registrerar hudens och musklernas reaktion på utifrånkommande stimuli. Personer med BDNF-polymorfin hade en allmänt högre respons på både neutrala och obehagliga stimuli ($P < 0,009$). Det tog dessutom längre tid innan utsläckning uppkom ($P < 0,001$).

Författarna drar därför slutsatsen att personer med enbaspolymorfin var

och 39 procent med dosen 1,25 mg. Tittar man på sekundära effektmått, såsom resultaten av MR-undersökningarna och andra kliniska mått, noterades att båda preparaten var klart effektivare än placebo. Fingolimod var även effektivare än interferon beta-1a. Vad gäller biverkningar kan man sammanfattningsvis säga att studierna visade att såväl fingolimod som kladribin tycks ha ganska begränsade och dosberoende biverkningar. Lymfocytopeni var klart vanligaste biverkan för patienter som behandlades med kladribin, medan ett antal fall av bradykardi och leverpåverkan noterades bland fingolimodbehandlade.

New England Journal of Medicine



Foto: First Light/IBL

Personer med den aktuella polymorfin visade sig vara sämre på att förstå när vissa signaler inte längre innebar fara.

sämre på att förstå när vissa signaler inte längre innebar fara. Eftersom ångesttillstånd, som fobier, inte sällan behandlas med utsläckning som mål kan en patients polymorfistatus kanske påverka effektiviteten av sådan terapi. I framtiden kan denna kunskap förhoppningsvis leda till mer individanpassad behandling.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

Soliman F, et al. Science. 2010;327:863-6.

konstaterar i en kommentar till artikeln att det visserligen bara är fingolimod som testats mot interferon, men sannolikt är både fingolimod och kladribin minst lika effektiva som de behandlingar som erbjuds i dag, med den stora fördelen att de kan tas i tablettform.

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

Kappos L, et al. N Engl J Med. 2010.
doi: 10.1056/NEJMoa0909494
Cohen J, et al. N Engl J Med. 2010.
doi: 10.1056/NEJMoa0907839
Giovannoni G, et al. N Engl J Med. 2010.
doi: 10.1056/NEJMoa0902533

Hög dödlighet bland oförsäkrade i USA

Förslaget om en allmän sjukvårdsreform är en stor politisk fråga i USA och uppmärksammas även i Sverige, bla i Läkartidningen. Nyligen har en uppföljningsstudie presenterats av dödligheten i ett nationellt representativt slumpvis urval av 9004 invånare i USA i åldern 17–64 år. De genomgick 1988–1994 intervjuer och hälso- och laboratorieundersökningar och följdes fram till och med år 2000 i dödsorsaksregister. Man hade då uteslutit dem som täcktes av Medicare och Veterans Administration och ofta hade nedsatt hälsa liksom dem som var sjuka och tog sedan endast med dem med fullständiga uppgifter från baslinjeundersökningen.

Vid uppföljningstidens slut hade 3,1 procent avlidit. Risken att dö var 80 procent högre hos de oförsäkrade efter kontroll för ålder och kön och 40 procent högre (95 procents konfidensintervall 1,06–1,84) i Cox regressionsanalys efter kontroll för olika hälsovariabler, inkomst, etnicitet, utbildning och läkarbedömt hälsostatus vid baslinjen. I en liknande undersökning från 1993 var överrisken 25 procent. Den aktuella undersökningen innefattade en större andel äldre och uteslöt sjuka, i motsats till undersökningen från 1993.

Författarna skriver att resultaten är konsistenta med dem i tidigare studier. De menar, under hänvisning till en rapport av Institute of Medicine, att den ökade dödligheten kan bero på en kombination av tre förhållanden som alla har stöd i olika studier: svårighet att få vård då det behövs, avsaknad av fast vårdkontakt och minskad kontinuitet.

Överraskande nog diskuterar de inte närmare betydelsen av ekonomiska förhållanden och vårdkostnader. På grund av ålderskillnaderna mellan denna och referensundersökningen från år 1993 skulle man gärna också ha sett en jämförande analys som tar hänsyn till detta.

Anders Romelsjö
professor, institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Wilper A, et al. Am J Publ Health. 2009;99:2289–95.

»I en liknande undersökning från 1993 var överrisken 25 procent.«

Operation mot halsbränna skyddar inte mot cancer

autoreferat. Sjuklig grad av halsbränna, gastroesofageal reflux, drabbar ca 10–20 procent av alla vuxna i västvärlden. Sådan halsbränna medför ökad risk för körtelcellscancer i matstrupen. Många forskare har därför trott att operation mot halsbränna har haft en skyddande effekt mot risken att få matstrupescancer. Körtelcellscancer i matstrupen har ökat snabbare i förekomst än någon annan cancerform i vissa västländer de senaste decennierna. Chansen att överleva fem år efter att diagnosen är ställd är bara 10–15 procent, varför behovet att finna förebyggande åtgärder är stort. Operation mot halsbränna har föreslagits kunna ha en skyddande effekt mot matstrupescancer, eftersom halsbränna är den starkaste riskfaktorn, men övertygande bevisning för detta saknas. Tidigare undersökningar har haft problem med urvalet, för få testpersoner och för kort tid för uppföljning för att få säkra resultat.

I denna stora svenska registerstudie har risken för matstrupescancer undersökts hos 14102 svenskar, som tidigare opererats mot halsbränna mellan åren 1965 och 2006, med en uppföljningstid på 15–42 år. Det är den hittills största studien av denna fråga. Studien visar, tvärt emot hypotesen, att operation mot halsbränna inte verkar hindra utvecklingen av matstrupescancer senare i livet. Risken för körtelcancer i matstrupen var tolv gånger högre än den motsvarande bakgrundsbefolkningens risk under hela uppföljningstiden (standardiserad incidenskvot 12,3; 95 procents konfidensintervall, KI, 8,7–16,8), utan

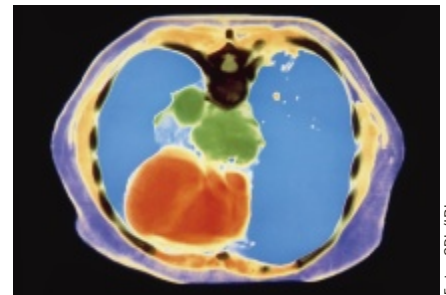


Foto: SPL/IBL

Körtelcellscancer i matstrupen ökar snabbare än någon annan cancerform i vissa västländer. Halsbränna är en riskfaktor.

tecken på en minskning med tiden efter operationen (P för trend=0,86). Hos de patienter som följdes upp minst 15 år efter operationen var riskökningen nästan 15 gånger högre än för bakgrundsbefolkningen (standardiserad incidenskvot 14,6; 95 procents KI 7,0–26,8). Resultaten är justerade för inverkan av ålder, kön och tid, men man har inte kunnat ta hänsyn till störeffekter av vissa riskfaktorer som övervikt och rökning.

Det finns inget i den aktuella studien som tyder på att operation mot halsbränna skyddar från att senare i livet få matstrupescancer. Denna operation bör därför utföras endast för att motverka patienternas refluxbesvär, inte i syfte att förebygga cancer.

Jesper Lagergren
professor, överläkare, kirurgkliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Lagergren J, et al. Gastroenterology. 2010. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.004

Nya genetiska rön kring telomeren

I Nature Genetics presenteras en gen som kan kopplas till telomerens längd, den genetiska region i slutet av varje kromosom som avgör hur många gånger kromosomens genetiska material kan »kopieras« och i förlängningen, i alla fall teoretiskt, reglerar hur många gånger en cell kan delas.

Författarna, som kommer från Storbritannien och Holland, har tittat på 12 409 individer och gjort en sk genome wide association-analys. Det rör sig om flera material som slagits samman, däribland 1 487 koronarsjuka, 1 430 blodgivare och 3 256 tvillingar; totalt drygt

12 000 personer. För dessa har man även analyserat telomerens längd i leukocyter och hittat en korrelation mellan en region på kromosom 3 (benämnd 3q26, rs12696304) som tycks vara kopplad till telomerens längd, justerat för deltagarens ålder.

I anslutning till den identifierade regionen finns genen TERC (telomerase RNA component) som omfattar enzymet RNA-telomeras, som har en central roll i att upprätthålla telomerens längd. TERC är således långt ifrån okänd när det gäller telomerens längd. Det den ak-

Av 100 mest citerade arbeten i neurokirurgi är sex från Sverige

Januarinumret av *Journal of Neurosurgery* publicerar en artikel som listar de 100 mest citerade publikationerna inom neurokirurgi [1]. Bland dessa arbeten, som publicerats mellan 1958 och 2001 i olika neurokirurgiska tidskrifter, är sex från Sverige.

Som den nionde mest citerade artikeln (668 citat) återfinns ett arbete från 1992 av Laitinen, Bergenheim och Hariz från Umeå och Sophiahemmet om Leksells pallidotomi vid Parkinsons sjukdom [2]. Två arbeten av Siesjö från Lund från 1992 [3, 4] om patofysiologi och behandling av fokal cerebral ischemi (del I 667 citat och del II 531 citat) hamnar på tiende respektive 23:e plats.

Backlunds och medarbetares artikel från Karolinska institutet om transplantation av binjuremärg i hjärnan vid Parkinsons sjukdom, publicerad 1975 [5], är på 40:e plats (407 citat). Siesjöns arbete om cerebral cirkulation och metabolism [6] är på 45:e plats (386 citat). Steiners och medarbetares artikel från Karolinska institutet från 1992 om radiokirurgi vid arteriovenösa missbildningar [7] är på 80:e plats (312 citat).

Samtliga dessa arbeten har varit av banbrytande karaktär inom olika grenar av neurokirurgin. Att Laitinens artikel om pallidotomi är det mest citerade svenska arbetet inom neurokirurgi är inte förvånande eftersom det var detta arbete som invigde den våldsamfattande renässansen för den funktionella neurokirurgin i postlevodopaeran av Parkinsons sjukdom. Vad som kan tyck-

tuella studien dock tillför är att det tycks finnas en direkt koppling mellan genen och längden på telomeren. Ett antal uppreppande sekvenser har identifierats inom regionen i anslutning till TERC, och antalet sekvenser inom det området är kopplat till minskad telomerlängd. Förekomst av en extra sekvens är kopplad till att telomeren kortas ca 75 baspar, vilket innebär en förkortning motsvarande vad som sker naturligt under 3,6 år.

Telomerens längd har föreslagits kunna vara en indikator på en individs biologiska ålder. Författarna spekulerar över om rönen kan innebära att vissa män-



Läkartidningen refuserade den nionde mest citerade artikeln i den aktuella genomgången.

as förvånande är att detta arbete först hade tillställts *Läkartidningen* åren 1989–1990, som dock refuserade artikeln.

Marwan Hariz
professor i funktionell och stereotaktisk neurokirurgi, London;
neurokirurgiska kliniken,
Norrlands universitetssjukhus, Umeå

1. Ponce FA, et al. *J Neurosurg.* 2010;112:223-32.
2. Laitinen LV, et al. *J Neurosurg.* 1992;76:53-61.
3. Siesjö BK. *J Neurosurg.* 1992;77:169-84.
4. Siesjö BK. *J Neurosurg.* 1992;77:337-54.
5. Backlund EO, et al. *J Neurosurg.* 1985;62:169-73.
6. Siesjö BK. *J Neurosurg.* 1984;60:883-908.
7. Steiner L, et al. *J Neurosurg.* 1992;77:1-8.

niskor åldras snabbare rent biologiskt på grund av kortare telomerer. Det kan, spekulerar författarna vidare, vara särskilt viktigt för människor med denna genetiska bakgrund att undvika övervikt, rökning och andra riskfaktorer för bla kardiovaskulär sjukdom och olika former av cancer. Telomeren har blivit ett allt hetare forskningsfält. Fjolårets Nobelpris tilldelades Elizabeth H Blackburn, Carol W Greider och Jack W Szostak för forskning kring just telomeren.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Codd V, et al. *Nat Genet.* doi:10.1038/ng.532

Undernäring – en risk vid kirurgi

Undernäring inför kirurgi rapporteras redan 1936 som en risk vid kirurgi [*JAMA.* 1936;106:458-60]. Trots den medicinska utvecklingen kvarstår undernäring som en realitet inom sjukvården.

En nyligen publicerad observationsstudie från Basel rapporterar ökade komplikationer vid elektiva kolorektala resektioner hos 186 konsekutiva patienter med undernäring. Med hjälp av ett enkelt och kliniskt validerat test av riskerna vid undernäring – NRS 2002 [*Clin Nutr.* 2003;22:321-36] kunde man identifiera vilka patienter som löpte ökad risk för behandlingskrävande postoperativa komplikationer.

Studien är tydlig i sitt budskap: patienter som ska genomgå större operationer bör bedömas utifrån näringstillståndet för att ge ansvariga en korrekt bild av riskerna. En viktig faktor för resultatet är dock att studien sannolikt är genomförd under huvudsakligen traditionell perioperativ vård. Det visar sig inte minst i vårdtiden, som är lång, median 17 dagar, för i huvudsak kolonresektion.

Med moderna metoder för perioperativ vård, »enhanced recovery after surgery» (ERAS) är vårdtiderna 3–5 dagar och komplikationsfrekvensen ungefär hälften så hög [*Br J Surg.* 2009;96(2):197-205]. Den stora diskrepansen mellan resultatet kan delvis, men troligen inte helt, förklaras av skillnader i komorbiditet. Med användning av ERAS-protokoll för den perioperativa vården var BMI inte längre en faktor som påverkade utfallet efter motsvarande kirurgi [*Arch Surg.* 2009;144(10):961-9].

Ur dessa rapporter kan man utläsa några viktiga budskap:

- Undernäring är fortfarande vanligt förekommande hos patienter som planeras för större kirurgi.
- Undernäring hos patienter medför en ökad risk för komplikationer.
- NRS 2002 är ett enkelt och bra test för att identifiera riskpatienter.
- Optimering av den perioperativa vården med ERAS-program kan minska riskerna med kirurgi – också för patienter med undernäring.

Olle Ljungqvist
professor, kirurgiska kliniken,
Universitetssjukhuset i Örebro

Schwegler I, et al. *Br J Surg.* 2010;97:92-7.