

Intravenöst immunglobulin vid systemiskt kapillärläckagesyndrom

Systemiskt kapillärläckagesyndrom (SCLS) karakteriseras av periodvis läckage av plasmaproteiner genom kapillärmembranet, vilket leder till hypovolemi, chock, hypoalbuminemi och hemokoncentration. Tillståndet är livshotande och orsaken okänd. Behandlingen av attackerna är symtomatisk och inriktas initialt på vätskeersättning med isotona saltlösningar och plasma-substitut. När vätskan redistribueras till blodbanan krävs ofta kompletterande vätskedrivande behandling. Ett flertal profylaktiska behandlingar har prövats, men resultaten har varit svårvärderade på grund av små patientmaterial och sjukdomens oberäknliga förlopp.

Patogenesen till SCLS är okänd. Förekomst av M-komponent hos praktiskt taget alla patienter med SCLS antyder en immunologisk rubbning. Cytokiner och leukotriener har misstänkts vara involverade liksom aktivering av komplementsystemet.

Nyligen publicerades i tidskriften *Critical Care Medicine* en artikel som beskrev dramatisk effekt av högdos intravenöst immunglobulin (IVIG) hos tre patienter som uppfyllde kriterierna för SCLS. En av patienterna har erhållit profylaktisk behandling med IVIG 2 g/kg en gång i månaden utan några attacker under elva års tid. De andra två patienterna har fått behandling endast i samband med attacker. Man har givit IVIG 1 g/kg dagligen i två dagar, varvid attackerna snabbt gått tillbaka. Bägge

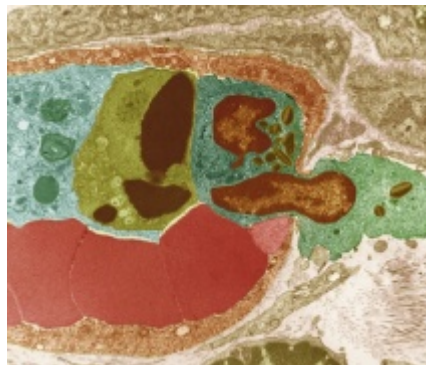


Foto: SPL/IBL

Systemiskt kapillärläckagesyndrom är ett livshotande tillstånd som karakteriseras av periodvis läckage av plasmaprotein genom kapillärmembranet.

patienterna är i livet, 8 respektive 1,5 år efter sjukdomsdebuten.

IVIG används för behandling av vissa autoimmuna sjukdomar och har ett flertal immunmodulerande effekter som skulle kunna förklara den terapeutiska effekten vid SCLS. Således kan IVIG neutralisera cirkulerande antikroppar, undertrycka antikroppsproducerande B-cellskloner och hämma komplementreaktioner. Behandlingen har också anticytokina effekter.

Vi har erfarenhet av två patienter med SCLS som behandlats med en kombination av immunadsorption och IVIG. Med immunadsorption avlägsnas immunglobuliner och cirkulerande immunkomplex från blodet. Därefter har nytt immunglobulin tillförts patienten.

Den ena patienten, som beskrivits i *Läkartidningen* [2004;101:2880-2], har varit besvärsfri i tio år, den andra i två år. Vi har förmodat att den terapeutiska effekten betingas av immunadsorptionen även om verkningsmekanismen inte är klarlagd. Artikeln i *Critical Care Medicine* kan dock tala för att det snarast är IVIG-tillförseln som är verksamt också vid behandlingen av våra patienter.

Författarna till artikeln fann att IVIG var effektivt såväl i akut skede som vid profylaktisk behandling. Ytterligare studier med fler patienter är dock nödvändigt innan man med säkerhet kan fastställa den gynnsamma effekten av IVIG-behandling.

SCLS kan vara vanligare än man förmodat och bör övervägas i alla fall av chock av oklar genes. Baserat på erfarenheterna i den aktuella artikeln skulle man vid svåra attacker rekommendera IVIG-behandling 1 g/kg dagligen i två dagar som tillägg till vätske- och plasmaersättning. Vid återkommande attacker av allvarlig karaktär bör regelbunden profylaktisk IVIG-behandling övervägas.

Göran Wälinder

ST-läkare internmedicin, medicinkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Olof Wälinder

pensionerad överläkare, internmedicin, Östersund

Lambert M, et al. *Crit Care Med*. 2008;36:2184-7.

Framsteg inom RNA-interferensfältet

Amerikanska forskare har lyckats föra in små RNA-fragment i hudcancer-celler. Rönen presenteras i *Nature*. Fältet kallas RNA-interferens och har blivit mycket uppmärksammat under senare år, exempelvis genom 2006 års Nobelpris. I korthet bygger det på att korta RNA-sekvenser som injiceras kan påverka uttrycket av gener och slå på och av dem, tex hos tumörceller, för att hindra att dessa delas.

Vägen till klinisk användning av forskningsfynden har dock, som så ofta, inte varit okomplicerad. Det har visat sig vara mycket svårt att få RNA-moleky-

lerna att hitta rätt celler att påverka. Men ett steg i rätt riktning kan ha tagits i den nu publicerade studien, då författarna lyckats administrera korta RNA-strängar, s.k. small interfering RNA eller si-RNA, till cancerceller hos patienter med malignt melanom. Biopsier av tumören som togs efter att RNA-strängarna injicerats visade att dessa fanns på plats i tumörcellerna.

En dosberoende effekt har noterats: om man gav högre doser av RNA intravenöst noterades fler RNA-sekvenser inne i cellen. Därtill noterades att uttrycket av genen RRM2, som är central för att tumörcellerna ska kunna delas,

var sänkt i tumörcellerna. RRM2 är just den gen som RNA-strängarna syftar till att påverka i det aktuella försöket.

Hur har man då lyckats få RNA-sekvenserna på plats? Tekniken bygger grovt förenklat på att forskarna, vid sidan av de korta RNA-strängarna, använt två polymerer och ett protein som binder till tumörcellerna. Komponenterna har blandats och bildat en 70 nanometer liten partikel, som administreras i blodbanan. Partiklarna binder till tumörcellerna och faller sedan sönder, varvid RNA-strängarna frigörs inne i »rätt« mälcell, i det här fallet cancercellen, där

Ondansetron minskar risken för kräkning vid gastroenterit

Var och en som gått jour på en barnakut-mottagning eller en vårdcentral vet att barn med gastroenterit utgör en stor andel av de sökande barnen. De vanligaste formerna av dehydrering (isoton eller hypoton) kan oftast behandlas med oral rehydrering. Oral rehydrering hos barn som kräks är dock en utmaning, inte minst för föräldrarna. Det finns således ett behov av en behandling som minskar kräkningarna för att på så vis optimera rehydreringen. Detta är grunden för två studier om ondansetron, ett läkemedel som ges mot illamående till vuxna.

I en studie publicerad 2006 randomiserades över 200 barn till att få ondansetron (en dos) eller placebo inför rehydrering [N Engl J Med. 2006;354:1698-705]. Barn som fått ondansetron kräktes mindre ofta under den orala rehydreringen. De fick också i sig mer oral rehydrering i antal milliliter räknat än barn som fått placebo inför den orala rehydreringen. För att förhindra kräkning hos ett barn under den orala rehydreringen behövde fem barn behandlas med ondansetron (numbers needed to treat, NNT=5). NNT för att slippa intravenös rehydrering (i stället för oral rehydrering) var 6. Inga hjärt-lungbiverkningar registrerades.

I en ny studie publicerad 2010 randomiserades 109 patienter till ondansetron (tre doser per patient) eller placebo. Utfallsmått var kräkningar inom 8 respektive inom 24 timmar. Risken för kräkningar inom 8 timmar minskade

»En svensk randomiserad prövning av ondansetron givet till barn skulle vara mycket välkommen.«

med ca 70 procent (relativ risk, RR, 0,33; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,19–0,56) och risken för kräkning inom 24 timmar minskade med 85 procent (RR 0,15; 95 procents CI 0,07–0,33). NNT för att förhindra kräkningar var i denna studie 2. Inga biverkningar från hjärt-kärlsystem, andning eller hud noterades i studien.

De senaste åren har gastroenteritbehandlingen utvecklats från intravenös vätskebehandling till oral rehydrering. De båda studierna visar att ondansetron kan öka förutsättningarna för en framgångsrik oral rehydrering. Om ondansetron även i ytterligare studier visar sig effektivt kan det utgöra ett välkommet och enkelt tillskott i terapiarsenalen vid gastroenterit hos barn. Anmärkningsvärt är de mycket låga NNT för kräkning. En svensk randomiserad prövning av ondansetron givet till barn med gastroenterit skulle vara mycket välkommen.

Jonas F Ludvigsson

docent, barnkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro; enheten för klinisk epidemiologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Yilmaz HL, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(1):82-91.

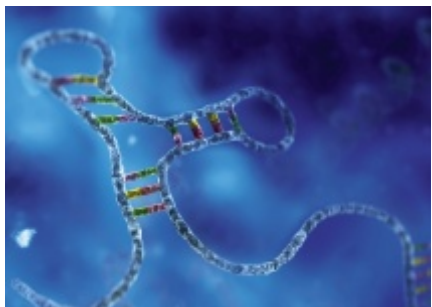


Foto: SPL/IBL

Korta RNA-strängar har kunnat föras in i hudcancer-celler – ett steg mot målet att förhindra delning av tumörcellerna.

liten, bara tre cancerpatienter har ingått, vilket givetvis innebär att det behövs större undersökningar. En central frågeställning är dessutom biverkningsprofilen. I dag är kunskapen om just biverkningar av RNA-preparat begränsad. Inte desto mindre är det givetvis enormt intressant att det tycks ha visats att det faktiskt går att administrera korta RNA-strängar till specifika celler och att dessa RNA-strängar i sin tur kan påverka uttrycket av enskilda gener i cellerna.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Davis M. et al. Nature. doi:10.1038/nature08956

Välbehandlad hypertoni vinner inte på statintillägg

Att lägga till en statin har ingen blodtryckssänkande effekt för de patienter som redan är välbehandlade, visar en studie publicerad i BMJ.

Det har på senare tid spekulerats över om statiner, förutom att sänka kolesterolet, kan sänka blodtrycket. Ett antal mindre studier och en metaanalys har kunnat visa en sådan tendens. En blodtryckssänkande effekt kunde ge ytterligare en förklaring till varför behandling med statiner inverkar positivt på risken för hjärt-kärlsjukdom. De tidigare studierna har dock varit av varierande kvalitet, och frågan är hur robust teorin är.

En italiensk forskargrupp undersökte frågan i en dubbelblindad randomiserad, kontrollerad prövning. De 508 deltagarna var i åldern 45–70 år och hade lindrig hypertoni (i snitt 160/98 mm Hg) med hyperkolesterolemi. De randomiserades till blodtryckssänkande behandling (hydroklortiazid 25 mg/dag eller fosinopril 20 mg/dag) med eller utan tillägg av statin (pravastatin 40 mg/dag eller placebo). Studielängden var i snitt 2,6 år, och blodtrycket mättes årligen på mottagning och med 24-timmarsregistrering.

Båda grupperna fick en klar sänkning av blodtrycket, och statingruppen fick, som väntat, även en klar effekt på total-kolesterol och LDL. Blodtrycket skilde sig dock inte: skillnaden i studietidens olika mätningar mellan statin- och placebo-grupperna översteg aldrig 1,9 mm Hg (95 procents konfidensintervall –0,6 till 4,3; P=0,13). Dessutom var det statingruppen som tenderade att få en något sämre blodtryckssänkning än placebo-gruppen, även om detta inte var statistiskt signifikant.

Det har föreslagits att statinets eventuella blodtryckspåverkan kan vara begränsad till patienter med mer allvarlig hypertoni, men i studien sågs ingen interaktion mellan patientens ursprungliga blodtrycksnivå och effekten av statin. Sammantaget ökar beläggen för att statiner inte har någon effekt av betydelse vad gäller blodtryckssänkning.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Mancia G, et al. BMJ. 2010;340:c1197.



de påverkar genuttrycket. Polymererna lämnar kroppen med urinen.

Värt att notera är dock att studien är

Endometrios ökar risken för ovarialcancer

avhandling. Endometrios är en kronisk, inflammatorisk, östrogenberoende sjukdom som drabbar 5–15 procent av alla kvinnor i fertil ålder. Typiska symtom är smärta vid menstruation, ägglossning och samlag, men endometrios är också en vanlig orsak till infertilitet. Sedan 1920-talet har man visat att endometrios och cancer kan uppstå på samma plats, framför allt i ovarierna. Studier har visat att endometrios har potential att bli malign, och inflammationen kan vara en viktig komponent i utvecklingen av cancer.

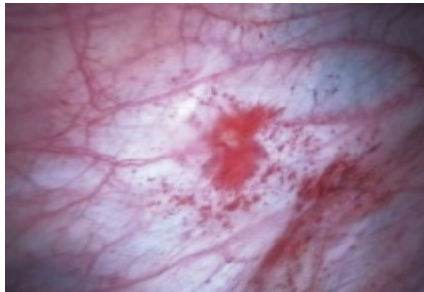


Foto: SPL/IBL

Endometrios ökar risken för ovarialcancer, men risken kan minskas genom kirurgi.

Syftet med avhandlingen var att studera sambandet mellan endometrios och cancer. Samtliga studier utgår från registerdata från populationsbaserade svenska register. Den första studien inkluderade 64 492 kvinnor med första-gångsinsjuknande i endometrios åren 1969–2000. Studien visade att kvinnor med endometrios har ökad risk för ovarialcancer (standardiserad incidenskvot, SIR, 1,43; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,19–1,71). Endometrios i äggstockarna, endometriosdiagnos före 30 års ålder eller endometrios i mer än tio års tid ökade risken ytterligare (SIR 1,77, 2,01 respektive 2,23). Kvinnor med endometrios insjuknade också tidigare i livet i ovarialcancer än andra kvinnor,

och hysterektomi var associerad med minskad risk för ovarialcancer.

I den andra studien undersöktes om barnafödande påverkade cancerrisken hos kvinnor med endometrios (då risken för olika cancerformer ökar om kvinnan inte fött barn i kombination med att endometrios är en vanlig orsak till infertilitet). Denna studie inkluderade 63 630 kvinnor med endometriosdiagnos åren 1969–2002 och visade att sambandet mellan endometrios och cancer inte påverkades av barnafödande.

I den tredje studien undersöktes om endometrios medför bättre eller sämre överlevnad efter en cancerdiagnos. Studien inkluderade totalt 46 109 kvinnor och visade bättre överlevnad i cancer hos kvinnor med endometrios än hos

andra kvinnor för alla cancerformer tillsammans (hazard-kvot, HR, 0,92; 95 procents CI 0,86–0,98), för bröstcancer separat (HR 0,86, 95 procents CI 0,75–0,97) och för kvinnor med ovarialcancerdiagnos postmenopausalt (HR 0,62; 95 procents CI 0,44–0,88).

I den fjärde studien undersöktes om den hormonella eller kirurgiska behandlingen av endometrios påverkar risken för ovarialcancer. Studien inkluderade 220 fall och 416 kontroller, och resultaten visade en kraftigt minskad risk för ovarialcancer om ena äggstocken avlägsnats (oddskvot, OR, 0,19; 95 procents CI 0,08–0,46) eller om all synlig endometrios tagits bort vid operationen (OR 0,30; 95 procents CI 0,12–0,74).

Sammanfattningsvis har kvinnor med endometrios ökad risk för ovarialcancer, en riskökning som inte är relaterad till paritet, men överlevnaden i cancer är bättre än hos andra kvinnor. Risken för ovarialcancer kan minskas genom kirurgi.

Anna-Sofia Melin

med dr, kvinnokliniken; Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

Avhandling: Melin AS. The risk of malignancy in women with endometriosis. Stockholm: Karolinska institutet; 2010.

ADHD-behandling med metylfenidat vid amfetaminberoende är möjlig att genomföra, visar pilotstudie

autoreferat. Effekten av stimulantia-behandling av patienter med missbruk/beroende och ADHD har undersökts hos kokainberoende patienter, men hittills har inga studier rapporterats gällande amfetaminberoende patienter. Den aktuella prövningen var en pilotstudie för att undersöka om behandling med stimulantia är genomförbar i denna population.

Prövningen var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie med parallellgruppsdesign och undersökte effekten av långverkande (72 mg) metylfenidat (Concerta) på ADHD-symtom hos vuxna amfetaminberoende patienter som varit drogfria minst en månad. 24 vård sökande patienter som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för amfetaminberoende och ADHD randomiserades till Concerta/placebo. Prövningen genomfördes på en öppenvårdsmottagning, som patienterna besökte två gånger i

veckan. Alla patienter deltog i individuell färdighetsträning en gång i veckan. ADHD-symtomen skattades av patienterna själva och deras behandlare en gång i veckan. Två gånger i veckan mättes droganvändning med övervakade urinprov. Båda grupperna minskade sina ADHD-symtom signifikant under de tolv veckorna studien pågick, men det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna. Droganvändning, mätt med både urintoxikologi och självrapportering, skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

Studien har flera begränsningar. Först och främst var gruppstorlekarna små, vilket begränsar generaliseringen av resultaten. Effektstorleken var 0,6, vilket betraktas som en medelstor effekt och tyder på en kliniskt meningsfull, även om inte statistiskt signifikant, effekt i denna svårbehandlade population. För

det andra var doseringen, som var i nivå med den i tidigare studier, möjligen för låg för personer med kronisk stimulantia-användning, vilket även påpekats av andra forskare. Säkerheten och effekten av centralstimulerande läkemedel är kliniskt viktiga frågor i denna grupp.

Våra resultat tyder på att medicinen tolererades väl och inte ledde till ökat bruk av amfetamin eller andra droger, ingen skillnad hittades mellan grupperna när det gäller amfetaminsuget eller behandlingsretentionen. Detta behöver undersökas vidare i studier med större gruppstorlek och högre dosering.

Maija Konstenius

doktorand, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Konstenius M, et al. Drug Alcohol Depend. 2010;108 (1-2):130-3.