

Nya biomarkörer för njurskada

Påverkan på njurarna är en biverkan av många läkemedel, och inte sällan avbryts utveckling och prövning av läkemedelskandidater då det visar sig att de är toxiska för njurarna. I tidskriften *Nature Biotechnology* presenteras ett antal olika artiklar som alla behandlar olika markörer i urinen som indikerar njurpåverkan. Författarna hoppas att dessa markörer kan komma att användas inom bl a läkemedelsutveckling.

En av markörerna går under namnet kidney injury molecule-1 (KIM-1). Proteinet upptäcktes i slutet av 1990-talet och mäts alltså i urinen. Forskarna visar att KIM-1 har ett mycket lågt basalt uttryck hos friska och att halterna stiger snabbt och kraftigt vid njurskada. Markören är betydligt känsligare och mer specifik för just njurskada än exempelvis kreatinin i serum. Cystatin C och β 2-mikroglobulin är ytterligare två markörer för tubulär skada som kan mätas i urin. Faktorn urinary trefoil factor 3 (TFF3) är en markör som ska användas i kombination med att man mäter halterna av albumin i urinen. Viktigt att notera är att det i flertalet fall är djurförsök som ligger bakom de presenterade markörerna.

Totalt rör det sig om fyra studier. Bakom dem ligger vad som kallas Predictive Safety Testing Consortium. Konsortiet omfattar akademiska forskare, reglerande myndigheter och representanter från 17 läkemedelsbolag och är oneklig en ovanlig sammansättning av forskare och institutioner. Det bildades som en följd av att den amerikanska läkemedelsmyndigheten under 2004 bestämde sig att förändra situationen med att allt färre läkemedel godkändes. Förhoppningen är att nämnda markörer för njurskada ska kunna användas inom läkemedelsutveckling och preklinisk och klinisk testning.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Dieterle F, et al. *Nature Biotechnol.* 2010;28:463-9.
Vaidya VS, et al. *Nature Biotechnol.* 2010;28:478-85.
Yu Y, et al. *Nature Biotechnol.* 2010;28:470-7.
Ozer JS, et al. *Nature Biotechnol.* 2010;28:486-94.

»Förhoppningen är att nämnda markörer för njurskada ska kunna användas inom läkemedelsutveckling ...«

Periodiskt uttryck av genen Lhx2 reglerar hårväxten

autoreferat. Här är viktigt för temperaturreglering, fysiskt skydd, sensorisk aktivitet, säsongstyrt kamouflage och sociala interaktioner bland djur, men för oss människor är hår även estetiskt mycket viktigt.

Hår bildas i hårfolliklar, som är komplexa miniorgan i huden specialiserade för denna uppgift. Alla hårfolliklar bildas under fosterutvecklingen, och de genererar sedan nya hårstrån under hela livet genom att kontinuerligt genomgå tillbakagång (katagen fas), vila (telogen fas) och tillväxt (anagen fas).

Tillväxtfasens längd i tid avgör hårets längd; exempelvis kan tillväxtfasen för skalphåret fortgå i några år, medan tillväxtfasen för ögonbrynen fortgår några månader. När tillväxtfasen är klar och hårstrået har nått sin maximala längd stannar hårbildningen upp, hårfollikeln tillbakabildas och går in i vilofasen medan hårstrået fortfarande sitter kvar i hårfollikeln. Efter en tids vila börjar en ny tillväxtperiod, ett nytt hårstrå bildas i hårfollikeln som ersätter det gamla hårstrået, vilket ofta puttas ut från hårfollikeln och lossnar från kroppen. Skälen till denna komplexa reglering av hårtillväxten är inte klarlagda, men det har föreslagits att det möjliggör bl a årstidsstyrda variationer i hårtillväxten.

Vi har nyligen publicerat rön som identifierar transkriptionsfaktorn Lhx2 som en viktig regulator av hårbildningen och som kan bidra till vår förståelse av den komplexa regleringen av hårväxt. Lhx2-genen är aktiv både under fosterutvecklingen, när hårfollikeln

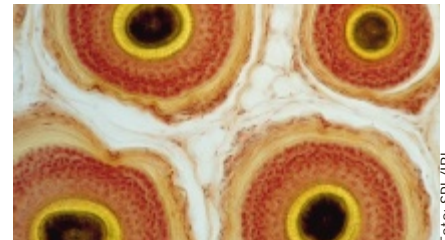


Foto: SPL/IBL

Hårfolliklar med genen Lhx2 inaktiv visade sig inte kunna bilda hår, men när genen aktiverades i vilofas slogs tillväxtfasen på och därmed hårbildningen.

bildas, och under tillväxtfasen hos vuxna individer, men genen stängs av under vilofasen. Genen är aktiv framför allt i den del av hårfollikeln där dess stamceller förökar sig och bildar de olika delarna av hårfollikeln, dvs hårstrået och dess stödjelager. Detta tyder på att Lhx2 är inblandad i bildningen av hår.

Vi kunde bekräfta detta antagande genom att visa att hårfolliklar där Lhx2 inaktiverats inte kan producera hår. När vi aktiverade Lhx2-genen i hårfolliklar som befann sig i vilofas kunde vi dessutom visa att tillväxtfasen och därmed hårbildningen slogs på. Detta visar att Lhx2 är en gen som är periodiskt aktiv i hårfollikeln och som är viktig för regleringen av hårtillväxten.

Leif Carlsson
professor, Umeå Center för molekylär medicin, Umeå universitet

Törnqvist G, et al. *PLoS Genet.* 2010;6:e1000904.
www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.1000904

SBU-översikt om sömnbesvär hos vuxna

Sömnbesvär hos vuxna är ett vanligt problem, men det finns effektiv behandling att tillgå. Man behöver dock ta hänsyn till biverkningsrisken, och det finns betydande kunskapsluckor på flera områden. Det framgår av den senaste rapporten från SBU om behandling av sömnbesvär hos vuxna.

Sömnbesvär, insomni, kan exempelvis bestå i svårigheter med att somna in, att kunna sova tillräckligt länge och att kunna sova hela natten. Cirka 11 procent av den vuxna svenska befolkningen beräknas lida av insomni med besvär dagtid, och kvinnor och socioekonomiskt svaga grupper är överrepresenterade.

Ofta kan allmänna sömnråd hjälpa patienten. Den aktuella rapporten fokuserar dock på sömnbesvär som kvarstår trots sådana försök. Rapportens slutsatser baseras på en systematisk litteratursökning i PubMed, Embase, PsycInfo m fl. Artiklar inkluderades om de behandlade insomni – enligt kriterierna i ICD-10, DSM-IV eller motsvarande – hos vuxna, innehöll minst 20 patienter och var av typen randomiserad, kontrollerad studie eller kontrollerad prospektiv prövning.

Sammantaget fanns det måttligt starkt till starkt vetenskapligt underlag för ef-

Kokleaimplantat förbättrar hörsel och talförmåga

Barn med svår hörselnedsättning som får kokleaimplantat inopererat lär sig tala bättre och förstår även talat språk bättre. Det visar en studie som presenteras i tidskriften JAMA.

Författarna har prospektivt tittat på 188 barn som före 5 års ålder fick kokleaimplantat inopererat vid sex olika amerikanska centra. Ingreppen gjordes under perioden 2002–2004, och barnen följdes upp under tre år. Både vid uppföljningarna och före operationen undersöktes barnens förmåga att förstå tal och att själva tala enligt ett test vid namn Reynell developmental language scale. Barnen som opererats har sedan jämförts med 97 jämnåriga barn utan hörselnedsättning.

Författarna har undersökt hur barnens förmåga att förstå tal och uttrycka sig verbalt har utvecklats från att de opererades och under tre år framåt. Man har jämfört detta med var man kunde förvänta sig att barnen skulle ligga baserat på de nivåer de låg på före operationen.

Det visade sig att opererade barns förmåga att förstå tal och tala själva förbättrades mer än vad som kunde förväntas utifrån deras ursprungsnivå före operationen. Förväntad förbättring hos barn som inte opererats räknat som poäng på testet var 5,4 per år när det gäller förståelse av tal.

Opererade barn hade i genomsnitt en förbättring på 10,4 poäng per år. När det gäller talförmåga var förväntad förbättring 5,8 poäng per år, medan opererade

fekten av kortvarig behandling med zolpidem, zopiklon och zaleplon i upp till fyra veckor. Jämfört med placebo förkortade dessa läkemedel insomningstiden och förlängde den totala sömntiden, men biverkningar förekom.

Psykologiska behandlingsmetoder som kognitiv beteendeterapi (KBT) hade också god effekt på insomni, men evidensstyrkan var något lägre än för läkemedelsbehandling. För alternativmedicinska metoder, såsom det populära preparatet valeriana, ansågs det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt för bedömning.

Rapporten ger flera användbara sammanfattningar av resultat, men SBU påpekar att det finns betydande kun-

barn i genomsnitt noterade 8,4 poäng.

Det tycks vara klokt att göra ingreppet tidigt. Lägre ålder vid ingreppet var nämligen förknippat med en större årlig förbättring av både förståelse av tal och egen talförmåga. Författarna konstaterar att ingreppet bör göras före 18 månaders ålder. Om barnen fick implantatet före 18 månaders ålder hade de nämligen nått upp till nästan samma nivå som jämnåriga barn utan hörselnedsättning vid treårsuppföljningen.

Varje år man väntar med ingreppet gör att barnens utveckling riskerar att påverkas. Det gäller därför att vara vaksam på symtom som kan tyda på hörselnedsättning hos små barn. Finns tex hörselnedsättning inom familjen är det särskilt viktigt att barnen undersöks löpande avseende detta så att man kan diagnostisera nedsättningen och göra ingreppet så snabbt som möjligt, rekommenderar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Niparko JK, et al. JAMA. 2010;303(15):1498-506.



Implantat som opereras in före 18 månaders ålder gav bäst resultat. Foto: SPL/IBL

skapsluckor inte minst angående potentiell beroendeproblematik i samband med långtidsbehandling med läkemedel. Man framhåller också svårigheterna kring att mäta vad som egentligen utgör »god sömn« i termer av sömnkvalitet och dagtidfunktion. Om psykologiska behandlingsmetoder ska få större utbredning krävs tillgång till fler utbildade terapeuter än vad som finns i dagsläget.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

SBU; 2010. SBU-rapport nr 199.
[http://www.sbu.se/sv/Om-SBU/Nyheter/
Behandling-av-somnbesvar-hos-vuxna/](http://www.sbu.se/sv/Om-SBU/Nyheter/Behandling-av-somnbesvar-hos-vuxna/)

Vanligt med depression efter hjärnskada

Depression förekommer ofta bland individer som nyligen drabbats en traumatisk hjärnskada. Det visar en studie som presenteras i tidskriften JAMA.

Forskare från USA följde under perioden 2001 till 2005 ett material med 559 individer som drabbats av en traumatisk hjärnskada. Samtliga deltagare var över 18 år och inkom till en traumaenhet i Seattle, där de visade sig ha en radiologiskt verifierad hjärnskada alternativt en GCS-poäng under 13 (berusade individer med GCS under 13 har exkluderats). Deltagarna följdes under de tolv månader som följde efter skadan. De intervjuades löpande efter en, sex, åtta respektive tolv månader.

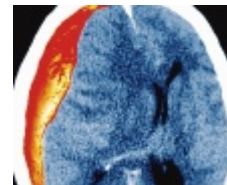
Sammantaget visar resultaten att över hälften (53,1 procent) av deltagarna uppfyllde depressionskriterierna (major depressive disorder) vid minst ett tillfälle under året som följde på skadan. Det innebär att depression är omkring åtta gånger vanligare efter hjärnskada än hos befolkningen i stort. Majoriteten av de drabbade fick inte antidepressiv behandling; bara 44 procent av deltagarna med depression behandlades farmakologiskt och/eller med terapi.

Tidigare depressiva besvär i livet, alkoholmissbruk och låg ålder är faktorer som alla visade sig vara förknippade med ökad förekomst av depression. Ångestproblematik var vanligare bland individer med depression än bland övriga. Forskarna ställde även frågor kring livskvalitet ett år efter skadan, och det visade sig att förekomst av depression var korrelerad med sämre livskvalitet.

Behandlande läkare måste vara medvetna om att det är mycket vanligt med depression efter en traumatisk hjärnskada. Patientgruppen måste undersökas noga avseende eventuella depressiva besvär och, om de har en depression, erbjudas adekvat behandling för denna, konstaterar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Bombardier CH, et al. JAMA. 2010;303(19):1938-45.



Över hälften av studiedeltagarna med traumatisk hjärnskada uppfyllde kriterierna för depression. Foto: SPL/IBL