

Vaccination av vuxna ökar inte risken för reumatoid artrit

autoreferat. Det har länge funnits misstankar om att vaccination kan orsaka kroniska inflammatoriska sjukdomar, såsom reumatoid artrit (RA). Många vacciner innehåller förstärkande ämnen (adjuvans), och intressant nog har dessa ämnen (tex skvalen och aluminium) visat sig öka risken för artrit hos råttor. Vidare har man i fallstudier, utan kontrollpersoner, observerat fall av RA och andra kroniska artrit som uppstått efter vaccination. Däremot har ingen tillräckligt stor epidemiologisk studie undersökt detta samband.

Med hjälp av data från den svenska befolkningsbaserade fall-kontrollstudien EIRA, bestående av 1998 nyinsjuknade RA-patienter och 2 252 slumpvis valda kontroller, analyserades sambandet mellan vanliga vaccinationer bland vuxna och risken att drabbas av RA. De som hade vaccinerats de senaste fem åren före inklusion i studien jämfördes med dem som inte hade vaccinerats.

Specifikt studerades vaccination mot influensa, stelkramp, difteri, TBE, hepatit (A och B), polio och pneumokocker.



Foto: SPL/BL

Inom hälso- och sjukvården bör man uppmuntra vaccination enligt nationella scheman, anser författarna till denna svenska studie.

Vaccination ökade varken risken för RA totalt (oddskvot=1,0; 95 procents konfidensintervall 0,9–1,1) eller risken för två huvudgrupper av RA (ACPA-positiv respektive ACPA-negativ). Inte heller visades någon specifik vaccination ha association med risken att utveckla RA. Vidare ökade vaccination inte risken för RA bland vare sig rökare eller bärare av en viss genuppsättning, sk HLA-DRB1 SE-alleler, som är två grupper med etablerade riskfaktorer för RA.

Våra resultat indikerar att immunologisk provokation av vuxna med vanliga vacciner i deras nuvarande form inte ökar risken för att utveckla reumatoid artrit, åtminstone inte vaccination gjord fem år före symtomdebut. Dessa fynd bör spridas i hälso- och sjukvården i syfte att uppmuntra vaccination enligt nationella vaccinationsscheman.

Camilla Bengtsson
med dr, Institutet för miljömedicin,
Karolinska institutet,
Stockholm

Bengtsson C, et al. Ann Rheum Dis. Epub 5 jul 2010.

BRCA2 tycks ha en övergripande roll i DNA-reparationen

I tidskrifterna Nature och Nature Structural & Molecular Biology presenteras tre studier kring tumörsuppressorn BRCA2 (breast cancer type 2 susceptibility protein). BRCA2-genen är lokaliserad på kromosom 13 och upptäcktes i början av 1990-talet.

Proteinets huvudsakliga funktion är att laga skadat DNA, vilket proteinet gör tillsammans med bla proteiner från generna RAD51 och PALB2. Ett stort antal mutationer i BRCA2-genen är kända, som ökar risken för bröstcancer. Proteinet har även visats spela en roll vid andra malignitetsformer, såsom cancer i ovarium, prostata och pankreas. BRCA2 är, trots det snarlika namnet, till strukturen mycket olik BRCA1. De båda proteinerna har dock det gemensamt att de fungerar som tumörsuppressorer då de reparerar skadat DNA.

Men trots att BRCA2 varit känt under drygt 15 år har proteinet varit mycket svårt att rena. Bidragande till detta är att proteinet är mycket stort; det uppgår

»... leder till ökad kunskap om varför BRCA2 i muterad form kan ge ökad malignitetsrisk.«

till hela 3 418 aminosyror. Dessutom är det mycket instabilt och existerar i princip bara »ihopklumpat« med andra proteiner, vilket skapar problem med konaminerad.

Den amerikanska studie som presenteras i Nature bygger på att man, efter fyra års arbete, lyckats stabilisera proteinet med hjälp av en peptidsekvens (sk protein-tag) som binder maltos och som därigenom ökar lösligheten för BRCA2. Studien är, som nämnts, inte den enda kring rening av BRCA2.

I Nature Structural & Molecular Biology presenteras två studier i vilka man lyckats rena BRCA2 med andra metoder. I den ena studien har man utgått från jästceller som uttrycker proteinet,

medan man i den andra haft mänskliga epitelceller från njure som uttrycker BRCA2.

Rönen indikerar att BRCA2 har en mer övergripande roll i DNA-reparationen än vad man tidigare trott. I Nature News konstateras dock att möjligheten att rena BRCA2 ännu inte resulterat i någon avgörande ny kunskap kring dess funktion. Nu återstår arbete för strukturbioologer som, när proteinet nu går att rena, ges möjlighet att analysera det i detalj, vilket förhoppningsvis leder till ökad kunskap om varför BRCA2 i muterad form kan ge ökad malignitetsrisk.

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

Jensen RB, et al. Nature. 2010.
doi: 10.1038/nature09399
Liu J, et al. Nat Struct Mol Biol. 2010.
doi: 10.1038/nsmb.1904
Thorslund T, et al. Nat Struct Mol Biol. 2010.
doi: 10.1038/nsmb.1905

Gentamicinsvamp utan effekt vid hjärtkirurgi

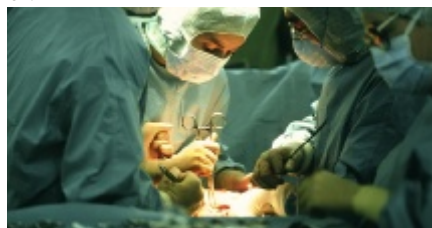
Vid öppen hjärtkirurgi drabbas ca 5–10 procent av patienterna av en postoperativ särinfektion i såret i sternum, trots profylaktisk antibiotikabehandling. I en studie från universitetssjukhusen i Örebro och Linköping, som presenterades år 2005, visades att man kan minska infektionsrisken ordentligt med hjälp av ett slags svamp som är indränkt i gentamicin och som placeras i såret innan det försluts. Men i en studie som nu presenteras i tidskriften JAMA har amerikanska forskare inte lyckats verifiera resultaten.

Den nu publicerade amerikanska undersökningen omfattar 1502 patienter som genomgått hjärtkirurgi vid 48 olika centra. Samtliga deltagare hade diabetes och/eller fetma (BMI >30). Hälften av deltagarna fick två svampar med gentamicin (totalt 260 mg gentamicin), medan den andra halvan inte fick några svampar. Samtliga patienter fick sedvanlig antibiotikapofylax i samband med operationen. Man har därefter tittat på hur många patienter som postoperativt drabbats av en infektion i operationssåret i sternum upp till 90 dagar efter ingreppet. Av de 753 deltagarna som fått svampar inopererade drabbades 63 av en infektion, vilket ska jämföras med 65 av de 749 deltagarna i kontrollgruppen.

Författarna konstaterar således att man inte kunnat visa att svampen med gentamicin, som i nuläget är godkänd för försäljning och användning i 54 länder, kan minska risken för särinfektioner efter öppen hjärtkirurgi. När det gäller biverkningar noterades inte några skillnader mellan grupperna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Bennett-Guerrero E, et al. JAMA. 2010;304(7):755-62.



De svenska resultaten av ett försök att förebygga infektion vid öppen hjärtkirurgi har inte kunnat upprepas.

Foto: SPL/IBL

Nedsatt bentäthet vanligt hos barn och ungdomar med IBD

avhandling. Nedsatt bentäthet anses vara ett potentiellt problem hos barn med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD).

Mekanismerna bakom nedsatt bentäthet vid pediatrik inflammatorisk tarmsjukdom är inte fullständigt kända. Olika faktorer som påverkar benmineraliseringen har diskuterats, som den kroniska tarminflammationen per se, behandling med steroider, låg kroppsvikt, begränsad fysisk aktivitet, D-vitaminbrist och genetik. Störd benmineralisering under uppväxten kan leda till utveckling av osteoporos senare i livet, som i sin tur predisponerar för frakturer.

Huvudsyftet med avhandlingen var att undersöka bentätheten i en population av svenska barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom över en tvåårsperiod. Vidare undersöktes i vilken grad barnets bentäthet var relaterad till de biologiska föräldrarnas bentäthet.

Avhandlingen designades som en prospektiv, longitudinell, populationsbaserad studie med 144 patienter i åldern 6–19 år från två barnkliniker i Västsverige (Borås och Göteborg). För att undersöka bentäthet genomgick patienterna och deras föräldrar sk dual-energi X-ray absorptiometry (DXA) vid inklusion i studien. DXA-undersökningen upprepades efter två år enbart för patienterna. DXA-resultaten uttrycktes som sk Z-värden, där de absoluta mätvärden jämfördes med värdena hos friska kontroller av samma ålder och kön.

Nedsatt bentäthet med Z-värden <-1 SD visade sig föreligga hos nästan hälften av denna population barn och ungdomar med IBD vid inklusion i studien. Möjliga riskfaktorer för låg bentäthet var manligt kön, lågt BMI och behandling med azatioprin (som kan betraktas som surrogatmarkör för sjukdomsaktiviteten), däremot inte behandling med steroider, sjukdomsduration eller subgrupp av sjukdomen (dvs ulcerös kolit vs Crohns sjukdom).

Nedsättningen i bentäthet kvarstod vid uppföljningen efter två år i hela gruppen. En separat analys för olika åldersgrupper visade emellertid en signifikant förbättring av bentätheten hos de

»Resultaten från avhandlingen understryker betydelsen av ... att behandla tarminflammationen så effektivt som möjligt för att minimera påverkan på benmineraliseringen.«

äldsta ungdomarna, med ca 0,5 SD. Vidare visade sig bentätheten hos barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom vara signifikant korrelerad med föräldrarnas bentäthet; i samma utsträckning som hos friska barn och deras föräldrar.

Sammanfattningsvis visade avhandlingen att nedsatt bentäthet förekom frekvent i en oselektad population av barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom och att den kvarstod över tid. Möjligtvis fanns det potential för återhämtning av bentätheten hos de äldsta ungdomarna vid övergång till tidig vuxenålder.

Familjära likheter i bentäthet kunde också påvisas, vilket understryker genetiska faktorer betydelse för bentätheten trots barnens kroniska tarminflammation. I utvalda fall kan det således vara av värde att mäta föräldrarnas bentäthet för att kunna bedöma barnets mätning korrekt.

Det saknas internationella och nationella riktlinjer för uppföljning av bentätheten hos pediatrika patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.

Resultaten från avhandlingen understryker betydelsen av att undersöka barn och ungdomar med inflammatorisk tarmsjukdom med DXA någon gång under sjukdomsförloppet, om möjligt strax efter att diagnosen ställts, samt att behandla tarminflammationen så effektivt som möjligt för att minimera påverkan på benmineraliseringen.

Susanne Schmidt
med dr, specialist i barnmedicin,
institutionen för kliniska vetenskaper,
Sahlgrenska akademien,
avdelningen för pediatrik,
Göteborgs universitet

Schmidt S. Bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. Göteborg: Göteborgs universitet; 2010.

Genetisk riskmarkör för aktiv tuberkulos

Av alla individer som är smittade av tuberkulos (tbc) är det bara ca 10 procent som någon gång i livet utvecklar en aktiv form av sjukdomen. I dag finns inget sätt att identifiera de individer där sjukdomen kommer att aktiveras. Men kanske har man nu kommit ett steg närmare en sådan metod.

I Nature presenteras nämligen en studie i vilken forskare tittat på det genetiska uttrycksmönstret hos individer som har tbc i aktiv form och som ännu inte fått behandling. Detta har jämförts med mönstret hos både individer med latent tbc och friska kontroller. Förhoppningen har varit att kunna identifiera gener där uttrycket förändras (sk genetisk signatur) om sjukdomen är i aktiv fas så att man med hjälp av dessa gener kan identifiera smittade individer som ligger i riskzonen för att utveckla aktiv tbc.

Studien har initialt gjorts på ett patientmaterial från Storbritannien. Blodprov från deltagarna har analyserats, och författarna har identifierat en genetisk

profil kallad »neutrophil-driven interferon inducible gene profile«. Denna omfattar 393 gener där uttrycksmönstret är annorlunda vid tbc i aktiv än vid tbc i latent form. Forskarna har därefter verifierat att man med hjälp av uttrycksmönstret i denna grupp gener faktiskt kan avgöra om en individ är smittad med tbc eller inte samt om sjukdomen är i aktiv fas. Här har man använt sig av ett sydafrikanskt material med tbc-smittade (både latent och aktiv) och matchande kontroller.

Intressant i sammanhanget är att om individer med tbc i aktiv form gavs behandling förändrades uttrycksmönstret i en riktning mot det som sägs hos deltagare med latent tbc. Testet var dock inte exakt, ungefär 10 procent av individerna med latent tbc uppvisade samma genetiska mönster som vid aktiv tbc.

Det finns dock en annan möjlighet. Dessa individer skulle, spekulerar författarna, kunna utgöra de ca 10 procent av alla med latent tbc som senare i livet

drabbas av sjukdomen i aktiv form. Än återstår dock att visa detta, och författarna planerar att följa de individer som uppvisade detta genuttrycksmönster bland de latent tbc-bärarna för att se om någon utvecklar en aktiv form av sjukdomen.

Den genetiska signaturen med de 393 generna återfanns inte bara hos individer med tbc i aktiv form utan också vid infektioner och inflammatoriska tillstånd i lungorna samt vid systemsjukdomen SLE. Författarna har dock lyckats identifiera en genetisk signatur med 86 gener som är positiv endast vid just tbc men som inte är det vid andra systemsjukdomar eller inflammatoriska tillstånd. Ett annat intressant fynd är att neutrofiler tycks spela en betydligt viktigare roll vid spridningen av tbc än man tidigare trott.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Berry MP, et al. Nature. 2010;466:973-7.

Rikhaltigt supplement från Japan om åldrandets biologi

Livslängden i Japan har ökat markant efter andra världskriget, från lägre än i västeuropeiska länder till högre. I dag kan en nyfödd japansk flicka förväntas leva 85,7 år och en nyfödd japansk pojke 78,9 år. Motsvarande siffror för svenskar är 83,4 respektive 78,7. Svenskarna har knappt nått något de senaste åren.

Det är inte förvånande att Japan har satsat stort på forskning om åldrandet. Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology öppnades 1972 och har hela tiden haft ett samarbete med ett geriatriskt sjukhus som öppnades samtidigt och som ligger på samma campusområde (de två organisationerna har numera slagits ihop). Institutets huvuduppgift är att främja forskning som understöder utveckling av geriatrisk medicin, omvårdnad av äldre och förebyggande av äldres ohälsa. De centrala forskningsområden som man satsar på är åldrandets mekanismer och åldersrelaterade sjukdomars patogenes. Man satsar också på främjande av långt liv utan ohälsa och äldres välbefinnande.

Institutet har nu utgivit ett 243-sidigt tidsskriftssupplement med 23 översiktsartiklar med tyngdpunkt på institutets forskning men ofta med ett tyd-



Dagens japanska flickor och pojkar förväntas leva i 85,7 respektive 78,9 år.

Foto: Yoshikatzu Tsuno/Scanpix

ligt internationellt perspektiv och omfattande referenslistor, som också återspeglar den senaste internationella forskningen.

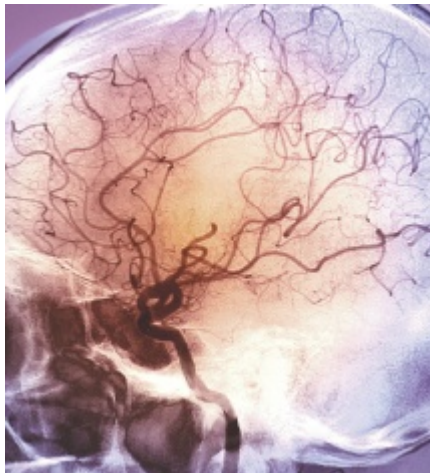
De första fyra artiklarna handlar om oxidativ stress orsakad av fria syreradikaler. Så följer artiklar om glykoproteiner och plasmamembran samt en rad andra biokemiska och fysiologiska teman. Bland djurmodeller märks musen med defekt Klotho-gen, som i viss grad liknar den åldrande människans fenotyp. Andra artiklar handlar om Alzheimers sjukdom, speciellt celldöd i nervcellskulturer behandlade med betaamyloid och orsaken till neurotoxicitet hos betaamyloid-42. En artikel handlar om telomerlängd och åldrande och en annan om vaskulärt åldrande. Den näst sista artikeln handlar om genetiska

riskfaktorer för livsstilssjukdomar, och här analyseras mitokondrie-DNA. Den sista artikeln presenterar den japanska Nakanajo-populationsstudiens fynd om fysisk aktivitet och hälsa hos äldre. Studien är intressant, men det är en besvikelse att den inte mer sätts i ett internationellt perspektiv. En av författarna är dock kanadensare.

Sammanfattningsvis kan sägas att artikelsamlingen ger en intressant överblick över den omfattande forskningsaktiviteten i Japan om åldrandets biologi. För den som inte är specialist ger den överblickar över en rad forskningsfält. Specialisten får inblick i japansk forskning, som det inte alltid refereras till i västerländska publikationer. Också de många schematiska figurerna imponerar liksom den goda engelskan (vilket man som referent inte är van vid vad gäller manuskript från den delen av världen). Supplementet är tillgängligt via Wiley.

Andrus Viidik
professor emeritus, Wien, Österrike

Maruyama N, et al. Geriatr Geront Int. 2010;10 Suppl 1:S1-S243.



Det sk trombolysfönstret föreslås ändras från tre timmar till fyra och en halv.

Foto: SPL/IBL

Trombolysrön verifierade i omfattande studie

Trombolys kan ges upp till fyra och en halv timme efter det att en individ drabbats av stroke. Det visar en studie som presenteras i *Lancet Neurology*. Tidigare angavs det sk trombolysfönstret till tre timmar efter insjuknande i ischemisk stroke, men en studie som presenterats 2008 (European Cooperative Acute Stroke Study III, ECASS III) visade att trombolys kan ges upp till fyra och en halv timme efter insjuknandet. Den nu aktuella studien bygger på ett stort material patienter, och resultaten med ett utökat trombolysfönster upp till fyra och en halv timme efter insjuknande verifieras.

Studien omfattar 23 942 individer med ischemisk stroke som behandlats med trombolys under perioden 2002–2010. Av dessa gavs 2 376 individer, vilket motsvarar 10 procent, trombolysbehandling mellan tre timmar och fyra och en halv timme efter insjuknandet, medan övriga 90 procent fick behandling inom tre timmar efter insjuknandet. Värt att notera är att en betydligt större andel stokedrabbade gavs trombolys mellan tre och fyra och en halv timme efter år 2008 (då ovannämnda artikel om att trombolysfönstret kan förlängas presenterades) än före 2008.

Bland dem som behandlats inom tre timmar drabbades 352 av 21 204 individer av intracerebral blödning inom tre månader, vilket motsvarar 1,6 procent. Tittar man på gruppen som fick trombolys efter mellan tre och fyra och en halv timme var siffran 2,2 procent (52

Ingen ökad missbildningsrisk av aciklovir

Herpes simplex-infektioner är som bekant vanligt förekommande, och många gravida använder antivirala preparat som aciklovir. Men hur säkra är preparaten för gravida? Den frågan har en grupp forskare från Danmark ställt sig i en studie som presenteras i *JAMA*.

Författarna har använt sig av flera nationella danska register. Utgångspunkten var födelseregistret ur vilket man identifierat 837 795 barn som föddes i Danmark under åren 1996–2008. Man har tittat på användning av de antivirala preparaten aciklovir, valaciclovir och famaciklovir med hjälp av ett läkemedelsregister som visar om en given individ hämtat ut ett förskrivet preparat från apoteket.

Viktigt att notera är att det endast är preparaten i tablettform man tittat på då registret bara omfattar receptbelagda läkemedel. Antiviralerna finns även som kräm och salva men är då receptfria, vilket gör att de i den beredningen inte finns med i studien. Forskarna har fokuserat på användning av nämnda preparat under graviditetens första trimester.

Till barn med medfödda missbildningar har man inte räknat barn med diagnostiserade kromosomförändringar eller barn med genetiskt betingade syndrom. Man har fokuserat på allvarliga medfödda missbildningar (major birth defects), enligt det klassificeringssystem som används av European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Endast missbildningar som diagnosti-

drabbade av 2 317 individer). Dödligheten efter tre månader i gruppen som fick trombolys inom tre timmar var 12,3 procent (2 287 avlidna av 18 583 individer) jämfört med 12,0 procent (218 avlidna av 1 817 individer) i gruppen som fick trombolys efter mellan tre och fyra och en halv timme.

Tittar man på effekten noteras att 57 procent (10 531 av de 18 317 patienterna) av dem som fick trombolys inom tre timmar var symptomfria efter tre månader, vilket ska jämföras med 60 procent (1075 av 1784 individer) av dem som gavs trombolys efter mellan tre och fyra och en halv timme.

Författarna understryker att trombo-

serats vid sjukhus innan barnen fyllde 1 år har inkluderats. Författarna har inte använt sig av uppgifter från öppenvården.

Författarna har identifierat 1804 barn med mödrar som behandlats med aciklovir, valaciclovir eller famaciklovir under graviditetens första trimester. Bland dessa hade 40 barn diagnostiserats med en medfödd missbildning, vilket motsvarar 2,2 procent. Det ska jämföras med 2,4 procent av samtliga barn (19 920 av 835 991 barn). Författarna konstaterar således att resultaten visar att det inte är förknippat med ökad risk för missbildningar att använda sig av preparaten.

Några skillnader mellan de olika antivirala preparaten avseende risk för missbildningar noterades inte när man tittade på användning av respektive läkemedel. Men det är viktigt att notera att en klar majoritet av kvinnorna i studien hade använt aciklovir. När det gäller famaciklovir fanns det tex bara 26 kvinnor som använt detta under den första trimestern, medan valaciclovir användes av 229 kvinnor. Det innebär således att evidensen för att preparaten är ofarliga under graviditetens första trimester är starkast för aciklovir, vilket föranleder författarna att rekommendera att gravida kvinnor i första hand bör välja detta preparat.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Pasternak B, et al. *JAMA*. 2010;304:859-66.

lys ska ges så snabbt som möjligt efter insjuknandet. Det faktum att trombolysfönstret kan förlängas till fyra och en halv timme innebär inte att handläggningen kan eller bör ske mindre skyndsamt. Man har tittat på vilken evidens som finns kring handläggningstiden och konstaterar att trombolysbehandlingen i genomsnitt inte skett långsammare efter 2008, då rönen om att trombolys kan ges efter fyra och en halv timme presenterades, än före 2008.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Ahmed N, et al. *Lancet Neurol*. 2010.
doi:10.1016/S1474-4422(10)70165-4