

## Lovande resultat för nytt melanompreparat

För närmare tio år sedan visade forskning att genen B-RAF är muterad i mer än hälften av alla tumörer av typen malignt melanom. Därefter påbörjades forskning med syfte att utveckla läkemedel baserat på rönen. Nu presenteras en studie, där ett preparat som inhiberar B-RAF prövats i klinisk fas. Undersökningen publiceras i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

Proteinet B-RAF har en funktion i regleringen av cellens proliferation och påverkar signalkaskaden MAP-kinas/ERK. Preparatet som nu prövats går under namnet PLX4032 och utövar sin funktion genom att blockera B-RAF i muterad form. Viktigt att notera är att preparatet är verksamt bara givet en specifik mutation i B-RAF (sk V600E-mutation, som innebär att aminosyra 600 i proteinet är glutamat i stället för valin). Cirka hälften av alla fall av malignt melanom beräknas ha en sådan mutation, vilket således innebär att de kan komma att vara aktuella för behandling.

Studien omfattar ett antal olika grupper av melanompatienter. Den viktigaste utgörs av 32 patienter med metastaserat malignt melanom. Dessa gavs preparatet i hög dos, 960 mg, två gånger per dag. Författarna noterade att hos 24 patienter uppnåddes partiell respons, dvs tumören krympte. Hos två patienter försvann tumören helt.

Viktigt att notera är dock att man tvingats ge PLX4032 i mycket hög dos. En möjlig förklaring till det presenteras

i *Nature* i en studie där författarna, baserat från prov från de behandlade tumörerna, visar att det krävs minst 80-procentig blockad av B-RAF för att preparatet ska ge effekt. *Nature*-artikeln visar också att PLX4032 är mycket selektivt för just B-RAF med V600E-mutation, vilket sannolikt bidrar till att relativt lite av biverkningar noterades. Som bekant tenderar tumörer att hitta alternativa signalvägar när en signalväg blockeras av farmaka.

Forskarna bakom preparatet planerar nu att gå vidare med ännu en klinisk studie i vilken PLX4032 ska prövas i kombination med ytterligare en läkemedelskandidat för att försöka komma runt detta problem.

Bakom den aktuella undersökningen står Plexxikon, ett litet bioteknikföretag på den amerikanska västkusten med rötter från Berkeley-universitetet. Resultaten av den aktuella undersökningen presenteras även under sektionen *Nature News*.

Det bör givetvis understrykas att studien som presenteras i *New England Journal of Medicine* är liten till sin omfattning och att resultaten måste verifieras i större undersökningar. Förutom till malignt melanom har B-RAF kopplats till lung- och koloncancer.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist  
andershansen@hotmail.com

Flaherty K, et al. *N Engl J Med*. 2010;363:809-19.  
Bollag G, et al. *Nature*. doi: 10.1038/nature09454



ökning mellan 1988–1994 och 2005–2006. Författarna efterfrågar forskning kring riskfaktorer till hörselnedsättning och inte minst hur dessa kan begränsas.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist  
andershansen@hotmail.com

Shargorodsky J, et al. *JAMA*. 2010;304(7):772-78.

Hörseln påverkas av lyssnande på musik i hörlurar. Förekomsten av hörselnedsättning hos ungdomar mellan 12 och 19 års ålder har ökat ordentligt under perioden 1988 till 2006.

## Många svåra beslut för anhöriga till dementa

Anhöriga som vårdar en dement familjemedlem behöver fatta många beslut, ett behov som varar från sjukdomens debut till livets slut. En brittisk studie har nu försökt kartlägga vilka som var de svåraste besluten för dessa vårdare. Samtliga 72 studiedeltagare vårdade eller hade vårdat någon närstående med demens, oftast föräldrar eller makar, och rekryterades från 13 olika kliniker eller vårdcentraler runtom i London. Man använde en kvalitativ studiemetodik i form av både fokusgrupper och djupintervjuer. Frågorna kretsade främst kring beslutsfattande i vardagen. Deltagarna uttryckte tämligen konsekvent problemen i det motstånd de upplevde från den anhöriga i att inse både sin egen diagnos och sitt behov av tex mer kvalificerad vård. Dessutom var det en utmaning för deltagaren själv att hantera sin förändrade position som vårdare snarare än som endast familjemedlem.

Rollkonflikter och skuld känslor försvårade situationen. Processen kring att sluta se sin anhöriga som en autonom vuxen och i stället fatta beslut åt personen var svår men kunde underlättas av att familjen i övrigt var samstämmig om läget. Dessutom var information och stöd från professionella vårdgivare viktigt, likaså att dessa ibland kunde utnyttja sin auktoritet för att underlätta vårdinterventioner. Vissa hade även fått stöd från frivilligorganisationer. Särskilt viktigt var dock stödet från familjen när det kom till beslut om att avsluta livsuppehållande behandling. Bara en av studiedeltagarna hade hand om en dement person som i förväg uttryckt sin vilja om hur en sådan situation skulle hanteras. Många studiedeltagare uppgav att studien gav dem deras första tillfälle att diskutera djupare kring sina egna beslut och ansåg att detta var värdefullt. Troligen skulle större uppmärksamhet kring detta ämne underlätta även andras situation. De strategier för problemlösning som framkom kommer också att spridas till andra familjevårdare på försök; effekten återstår dock att utvärdera.

Karin Sundström  
läkare, doktorand, Karolinska institutet,  
Stockholm

Livingston G, et al. *BMJ*. 2010;341:c4184.  
doi: 10.1136/bmj.c4184

## PSA-testning bland bröder ökar risken för prostatacancerdiagnos

**autoreferat.** Ärftlighet är en väletablerad, stark riskfaktor för prostatacancer. En nyligen publicerad studie visade att bröder till män med prostatacancer löpte kraftigt ökad risk för diagnos av små prostatatumörer (lokalt stadium T1c), med en standardiserad incidenskvot (SIR) på 3,4. Riskökningen var särskilt hög det första året efter första broderns diagnos, SIR 4,3. Risken var högre bland män med högre socioekonomisk status, SIR 4,2, än bland män med lägre status, SIR 2,8. Risken för metastaserad prostatacancer var också ökad, SIR 2,0, men inte lika mycket som för T1c-tumörer.

Studien baserades på 16694 indexfall med prostatacancer och deras 22930 bröder i Flergenerationsregistret och med tumördata från Nationella prostatacancerregistret (NPCR). Resultaten talar för att om en man diagnostiserats med prostatacancer är det ett incita-

»Risken var högre bland män med högre socioekonomisk status ...«

ment för hans bröder att genomgå testning av prostataspecifikt antigen (PSA), vilket ökar deras risk att få diagnosen.

Denna ökade PSA-testning kan ha bidragit till svårigheterna att identifiera högriskgener för prostatacancer och försävar riskbedömningen vid familjär anhopning av prostatacancer. I frånvaro av genetiska test för högriskgener, liknande BRCA 1 och 2 för ärftlig bröstcancer, bedöms risk utifrån förekomsten av prostatacancer i släkten.

Studien visar att familjär anhopning av prostatacancer orsakas av såväl genetiska som sociala faktorer, vilket man bör ta hänsyn till vid diskussion om cancer-risk med män i familjer med anhopning av prostatacancer.

Pär Stattin  
professor, institutionen för kirurgisk och perioperativ vetenskap, avdelningen för urologi och andrologi, Umeå universitet

Bratt O, et al. J Natl Cancer Inst. 2010;102(17):1299-301.

## Inget vaskulärt skydd av B-vitamintillskott

Tillskott av B-vitamin skyddar inte mot stroke eller hjärtinfarkt hos patienter som haft stroke eller TIA. Det visar en studie som presenteras i Lancet Neurology. Bakgrunden till undersökningen är att det föreslagits att förhöjda halter av homocystein skulle kunna vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom och att vitamin B<sub>6</sub> och B<sub>12</sub> därför skulle kunna ha en skyddande funktion mot hjärtinfarkt och stroke.

Studien omfattar 8164 individer som alla haft stroke eller TIA inom sju månader innan de inkluderades. Deltagarna kommer från 20 länder och behandlades vid 123 olika centra. De lottades till antingen dagliga B-vitamintillskott (2 mg folat, 25 mg B<sub>6</sub> och 0,5 mg B<sub>12</sub>) eller placebo. Därefter följdes de under i genomsnitt 3,4 år. Primärt effektmått var en sammanslagning av antalet fall av stroke, hjärtinfarkt eller vaskulärt orsakat dödsfall.

Det visade sig att 616 deltagare som fått B-vitamin drabbades av ett av dessa utfall, vilket motsvarar 15 procent. Mot-

svarande antal i placebogruppen var 678, vilket motsvarar 17 procent. Inte heller när man tittade specifikt på stroke, hjärtinfarkt och dödsfall noterades några större skillnader mellan grupperna. Detsamma gällde biverkningar, som inte förekom oftare i någon grupp.

Författarna sammanfattar resultaten med att tillskott av B-vitamin inte ger statistiskt säkerställt skydd mot hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulärt orsakad död. Tillskotten är således ur hjärt-kärlhänseende både verkningslösa och ofarliga. Dessa resultat ligger i linje med fynden i en uppmärksam studie som presenterades i JAMA i våras, i vilken det visades att tillskott av folat och B<sub>12</sub> inte gav något skydd mot hjärt-kärlhändelser hos individer som tidigare haft hjärtinfarkt.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

VITATOPS trial study group. Lancet Neuro. 2010; 9:842-3.  
doi: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3

## Bisfosfonater inte kopplade till cancer i esofagus

I JAMA har en grupp forskare publicerat en undersökning av det föreslagna sambandet mellan användning av bisfosfonater och cancer i esofagus.

Det rör sig om en omfattande registerstudie med data från Storbritannien som totalt omfattar uppgifter från 83652 individer – en klar majoritet (81 procent) av dem kvinnor. Snittåldern var 70 år, och den genomsnittliga uppföljningstiden uppgick till 4,5 år. Hälften av deltagarna, 41826 individer, behandlades med bisfosfonater medan en lika stor grupp inte gjorde det. Med hjälp av register har man tittat på vilka individer som drabbades av cancer. Totalt hittade man 151 individer med cancer i matstrupen, av dessa återfanns 79 i gruppen som använde bisfosfonater och 72 i gruppen som inte gjorde det.

Tittar man på incidensen i respektive grupp noteras denna till 0,48 per 1000 personår i gruppen som använde bisfosfonater, vilket ska jämföras med 0,44 i kontrollgruppen. Inte heller när man tittade på cancer i både esofagus och ventrikel noterades något samband mellan användning av bisfosfonater och malignitet. Författarna har även tittat på om dosen och längden av perioden under vilken individerna behandlades med bisfosfonater påverkar risken för cancer, men inte heller där hittade man något samband.

Bisfosfonater används av allt fler patienter, särskilt kvinnor, mot osteoporos. Att slemhinnan i övre mag-tarmkanalen kan irriteras av preparaten är välkänt, och givet att esofagit är en potentiell biverkan har man befarat att långvarig användning skulle kunna leda till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd i matstrupen, vilket i förlängningen skulle kunna öka risken för cancer. Så tycks dock inte vara fallet, visar den aktuella studien.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Cardwell C, et al. JAMA. 2010;304:657-63.

»Bisfosfonater används av allt fler patienter, särskilt kvinnor, mot osteoporos.«

## Möjlig länk mellan alkohol och ny bröstcancer

Regelbundet alkoholintag efter bröstcancerdiagnos kan kopplas till ökad risk för återfall i sjukdomen, men effekten verkar vara starkare bland postmenopausala och överviktiga kvinnor. Dessa slutsatser publiceras i *Journal of Clinical Oncology*.

Eftersom fler kvinnor i dag överlever bröstcancer är det av stor vikt att identifiera faktorer som kan modifiera risken för återfall. Då alkoholkonsumtion är en riskfaktor för ett första insjuknande i bröstcancer diskuteras det också huruvida alkoholintag är relaterat till risk för återfall och död i sjukdomen. Ett antal studier har undersökt framför allt mortalitet i relation till alkoholkonsumtion och kommit fram till blandade resultat. Betydligt färre har undersökt risken för återfall.

Den aktuella studien gällde en kohort amerikanska kvinnor som diagnostiserats med tidig bröstcancer (stadium I, II eller IIIA) i delstaterna Kalifornien och Utah mellan åren 1997 och 2000. Kvinnorna var i åldern 18–70 år, och de 1897 kvinnorna hade överlevt i snitt två år före rekrytering. Bland annat alkohol-, rök- och matvanor registrerades då, och kvinnorna har sedan följts upp med avseende på återfall och död.

293 återfall i bröstcancer och 273 dödsfall (av alla orsaker) observerades i kohorten efter en uppföljningstid på i



Foto: Colourbox

Att dricka mer än 6 gram alkohol per dag (runt 3–4 standarddrinkar i veckan med amerikanska mått mätt) var förknippat med ökad risk för återfall i bröstcancer.

snitt 7,4 år. 51 procent av kvinnorna kategoriserades som alkoholkonsumenter (mer än 0,5 gram etanol/dag), och majoriteten (89 procent) drack vin.

Analyserna inkluderade ett flertal potentiella störfaktorer inklusive stadium, BMI, rökning, hormonreceptorstatus, behandling och folatintag. Att dricka mer än 6 gram per dag (runt 3–4 standarddrinkar i veckan med amerikanska mått mätt) var förknippat med

ökad risk för återfall i bröstcancer, särskilt bland postmenopausala (hazardkvot 1,51; 95 procents konfidensintervall, KI, 1,05–2,19) och överviktiga kvinnor (hazard-kvot 1,60; 95 procents KI 1,08–2,38). Jämförelsen gjordes med kvinnor som inte drack alls.

Det fanns även ett signifikant dos-responsförhållande ( $P=0,03$  i båda fallen). Bland postmenopausala kvinnor var hög alkoholkonsumtion även signifikant kopplad till ökad risk för död i bröstcancer. Att över huvud taget dricka alkohol var möjligen relaterat till lägre risk för dödsfall av andra orsaker än av bröstcancer, kanske på grund av en kardioprotektiv effekt. Detta samband var dock inte statistiskt signifikant.

Riskökningen som observerades i denna studie föreslås härstamma från alkoholens potential att öka östrogennivåerna, vilket även kan ske vid övervikt, särskilt hos postmenopausala kvinnor. Författarna konstaterar dock själva att fler bekräftande studier behövs och att den möjliga tendensen till kardioprotektiv effekt av alkoholintag också bör tas i beaktande.

Karin Sundström  
läkare, doktorand,  
Karolinska institutet, Stockholm

Kwan ML, et al. *J Clin Oncol*. 2010.  
doi:10.1200/JCO.2010.29.2730

## Sträng blodtrycks kontroll gav inget extra skydd vid diabetes

En amerikansk studie som presenteras i *JAMA* visar att särskilt sträng blodtrycks kontroll med ett systoliskt måltryck under 130 mm Hg inte gav något ytterligare skydd mot kardiovaskulära händelser hos diabetiker med kranskärlsjukdom.

Forskarna har tittat på 6 400 diabetiker med kardiovaskulär sjukdom, samtliga över 50 års ålder. Deltagarna har följts under i genomsnitt 2,6 år. De har behandlats för hypertoni enligt sedvanlig praxis med betablockerare alternativt kalciumantagonist och eventuellt med tillägg av diuretika alternativt ACE-hämmare.

Man har sedan tittat på om en sträng (»tight«) blodtrycks kontroll, definierad som systoliskt tryck på <130 mm Hg och samtidigt ett diastoliskt tryck på <85 mm Hg, gav ytterligare skydd mot kar-

diovaskulära händelser jämfört med ett systoliskt tryck mellan 130 och <140 mm Hg (benämnt normal blodtrycks kontroll). Primära effektmått var hjärtinfarkt, stroke och död oavsett orsak.

Det visade sig att bland de patienter där man lyckades hålla blodtrycket under 130 mm Hg drabbades 12,7 procent av infarkt eller stroke eller avled av annan orsak under uppföljningsperioden. Det ska jämföras med 12,6 procent i gruppen med ett systoliskt tryck mellan 130 och <140 mm Hg.

»Inte heller när man tittade specifikt på mortalitet oavsett orsak noterades någon fördel av sträng blodtrycks kontroll ...«

Om man däremot tittade på gruppen vars blodtryck var  $\geq 140$  mm Hg, definierat som »okontrollerat« i studien, drabbades 19,8 procent av stroke, hjärtinfarkt eller död. Inte heller när man tittade specifikt på mortalitet oavsett orsak noterades någon fördel av sträng blodtrycks kontroll, då 11,0 procent av deltagarna med sträng blodtrycks kontroll avled, vilket ska jämföras med 10,2 procent bland deltagarna med normal kontroll.

Författarna konstaterar således att särskilt hård blodtrycks kontroll hos diabetiker med kardiovaskulär sjukdom inte gav något ytterligare skydd mot kardiovaskulära händelser.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Cooper-DeHoff RM, et al. *JAMA*. 2010;304:61-8.