

Effekten av implanterbar defibrillator inte säkerställd för äldre patienter

Profylaktisk behandling med implanterbar defibrillator (ICD) verkar inte förbättra överlevnaden hos patienter över 60 år, enligt en ny metaanalys publicerad i *Annals of Internal Medicine*. Ett antal studier har tidigare visat att primärprevention med ICD kan minska dödligheten bland vissa patienter med allvarlig vänsterkammardysfunktion. Men majoriteten av patienterna i dessa studier har varit yngre än 60 år, trots att de som får ICD oftast är över 60–70 år.

Metaanalysen har därför granskat risken för död av alla orsaker i de ursprungliga studierna, uppdelad på patienter under 60 år och 60 år eller äldre. En litteratursökning i ett flertal medicinska databaser gjordes enligt riktlinjer framtagna av Cochranegruppen, och runt 2 500 artiklar identifierades.

För att inkluderas i analysen skulle studierna vara randomiserade, kontrollerade prövningar som testade primärpreventiv ICD-terapi mot standardterapi hos patienter med ischemisk eller icke-ischemisk kardiomyopati och ned-

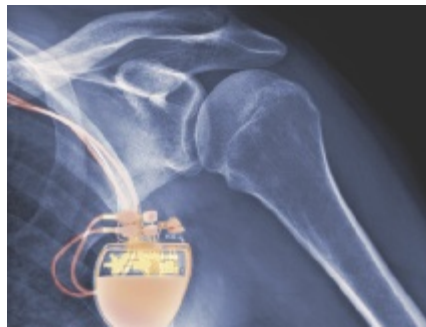


Foto: SPL/IBL

Den vanligaste åldersgruppen för ICD-behandling är 60–70-åringar. Enligt den aktuella metaanalysen har effekt på överlevnaden inte kunnat säkerställas för denna åldersgrupp.

satt vänsterkammardysfunktion med ejectionfraktion ≤ 40 procent. Studierna skulle även ha redovisat risken för död i olika åldersgrupper.

I de fem studier som inkluderades (MADIT-II, DINAMIT, DEFINITE, SCD-HeFT och IRIS) ingick 5 783 patienter, varav 44 procent var 60 år eller äldre. Den primära analysen (som exkluderade patienter som nyligen haft en

akut hjärtinfarkt, i DINAMIT och IRIS) fann att ICD-terapi minskade dödligheten hos yngre patienter (hazard-kvot 0,65; 95 procents konfidensintervall, KI, 0,50–0,83; $P < 0,001$). En mindre skillnad sågs hos de äldre (hazard-kvot 0,81; 95 procents KI 0,62–1,05), men denna tendens nådde inte statistisk signifikans ($P = 0,11$). Inklusion av DINAMIT och IRIS ändrade inte resultaten, inte heller genomförandet av ett antal andra sensitivitetsanalyser. Justering för komorbiditet gick dock inte att göra.

Med tanke på en åldrande befolkning och att metaanalysen inte kunde säkerställa en minskad dödlighet bland dem som var 60 år eller äldre, efterlyser författarna en randomiserad ICD-prövning bland äldre patienter, gärna över 75 år gamla. Innan dess anses det oklart om ICD-behandling av äldre är motiverad.

Karin Sundström
läkare, doktorand,
Karolinska institutet, Stockholm

Santangeli P, et al. *Ann Intern Med*. 2010;153:592-9.

Jättesatsning på vad som skiljer människor genetiskt

Vilka delar av arvsmassan skiljer sig mellan olika människor? Den frågan har det omfattande projektet »1000 Genomes project« ställt sig. Den sammanställning som presenteras i *Nature* är den hittills största inom fältet. Bakom 1000 Genomes project finns ett konsortium bestående av forskare från 75 universitet världen över. Studien som nu presenteras är egentligen en pilotstudie, som bygger på tre material: först en grupp på 179 friska individer från olika delar av världen, sedan två familjer (föräldrar och ett barn) och därefter en grupp på 697 individer från Afrika, Europa och Östasien

Författarna har bl a identifierat 15 miljoner enbaspolymorfier (SNP) som skiljer sig mellan olika människor. Forskarna har beskrivit både var i genomet dessa finns, vilka varianter av respektive SNP som finns och hur vanliga de olika varianterna är. Dessa SNP ska jämföras med en katalogisering av alla SNP i genomet som presenterades 2008. I denna be-

skrevs elva miljoner SNP, dvs fyra miljoner färre än i den nu aktuella undersökningen. Men mer än hälften av alla SNP som hittades i den nu aktuella studien var okända sedan tidigare. Vid sidan av de 15 miljonerna har man även identifierat en miljon sk deletioner (bit i genomet som saknas) och insertioner (bit i genomet som finns extra eller för mycket av).

Den aktuella studien betraktas bara som en pilotstudie, nästa steg för projektet blir en studie på ett större material, då man planerar att undersöka 2 500 individer. I *Nature* kommenteras studien av genetikern David Goldstein, som inte bidragit till undersökningen. Studien innehåller visserligen inga stora överraskningar däremot enorma mängder rådata som kan komma att användas under lång tid framöver, menar Goldstein.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Nature. 2010;467:1061-73. doi:10.1038/nature09534

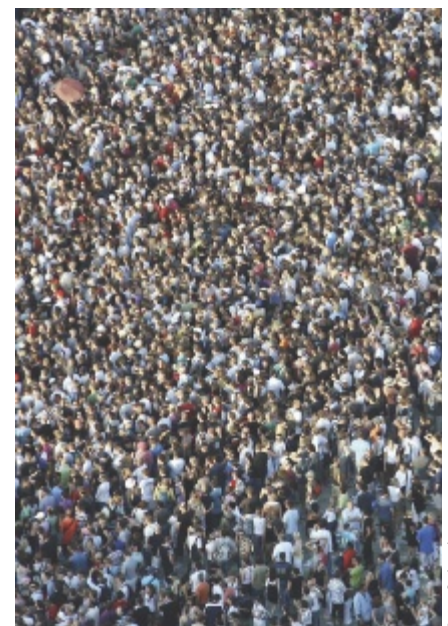


Foto: Colourbox

15 miljoner enbaspolymorfier som skiljer människor från varandra har identifierats i detta omfattande projekt.

Koncentration av rektalcancerkirurgi får stöd

Betydelsen av kirurgens operationsvolymer och sjukhusstorlek mätt som antal ingrepp har länge varit omdebatterad, och studier med diametralt olika resultat har presenterats. Delvis torde divergensen förklaras av skillnader i sjukvårdssystem och vårdkedjedesign.

Patientmaterialet i den aktuella studien (7411 operationer) kommer från en sammanslutning av akutsjukhus i norra England och är en populationsbaserad kohort (1998–2002). Högvolymkirurgier visade bättre resultat i flertalet mätbara parametrar (R0-resektion, anastomosläckage, perioperativ mortalitet och långtidsöverlevnad). Förhållandet gällde för både rektal- och koloncancer. Sjukhusstorlek hade ingen effekt på överlevnad vid koloncancer, men större sjukhus uppvisade klart bättre överlevnad vid rektalcancer.

Artikeln är laddad med en enorm mängd data och analyser, vilket kan förvirra, men vid närmare analys finner man en systematik och logisk relation mellan de olika utfallen. Översatt till svenska förhållanden är gränserna för lågvolymkirurg (≤ 26 resektioner per år) och lågvolymsjukhus (≤ 86 resektioner per år) högt lagda. Artikeln innehåller ingen analys av vilka bakomliggande faktorer som styr utfallet, och operationerna är genomförda ganska långt tillbaka i tiden. Faktorer som kvalitet och omfattning av multidisciplinära konferenser samt följsamhet till strukturerade nationella vårdprogram kan tex inte bedömas. Intressant att notera är också att detta mödosamt hopkomna material representerar endast något mer än en årskohort i våra välkontrollerade svenska kvalitetsregister.

Författarnas slutsats är att det finns goda skäl för minimivolymer i cancerkirurgi och koncentration av rektalcancerkirurgi till större enheter. Volymergränserna kan nog inte rakt av översättas till svenska förhållanden, men den koncentration av rektalcancerkirurgi som skett i Sverige det senaste decenniet understöds av dessa resultat.

Ulf Gunnarsson
docent, kirurgkliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Borowski DW, et al. Br J Surg. 2010;97:1416-30.

Enkelt blodprov avslöjar biverkningar av aciklovir

avhandling. Med ett enkelt blodprov kan biverkningar vid behandling med virusläkemedlet aciklovir diagnostiseras, enligt resultat presenterade i en avhandling från Karolinska institutet.

Herpesläkemedlet aciklovir och dess prekursor valaciclovir anses ha få och lindriga biverkningar. Huvudvärk och illamående är vanliga, men i sällsynta fall ses stigande kreatininnivå och akut njursvikt. CNS-biverkningar uppmärksammades redan i början av 1980-talet, framför allt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Förvirring, hallucinationer, medvetandepåverkan och, i de allvarligaste fallen, koma har rapporterats. Det kan vara svårt att skilja symtom på infektion i CNS från symtom på biverkan. I det ena fallet bör dosen ökas, i det andra bör medlet sättas ut. Orsakerna bakom CNS-biverkningarna har hittills varit okända.

Ett biverkningsfall vid Karolinska universitetssjukhuset, där en njursjuk patient drabbades av skrämmande hallucinationer efter påbörjad aciklovirbehandling (dos enligt Fass), ledde till en forskningsstudie för att utreda orsaken. Studien, som nu har lett till en avhandling, visar att framför allt patienter med njursvikt som drabbats av aciklovirbiverkningar har höga koncentrationer i blodet och cerebrospinalvätskan av aciklovirs huvudmetabolit CMMG (9-karboximetoximetylguanin). CMMG, som utsöndras via njurarna, har hos dessa patienter långsam eliminering och när höga halter i blodet.

I avhandlingen presenteras en genomgång av symtombilden hos 275 aciklovirintoxikerade patienter och 81 patienter med herpesencefalit. Medvetandepåverkan, konfusion och synhallucinos var de vanligaste biverkningarna hos aciklovirintoxikerade, medan herpesencefalitpatienter uppvisade medvetandepåverkan, feber, huvudvärk, personlighetsförändringar och krampanfall. Antalet fall av konfusion skilde sig inte mellan grupperna.

En anmärkningsvärd biverkan som vi fann hos två patienter var en akut vanföreställning om att vara död – Cotards syndrom – där endast ca 100 fall är kända sedan 1880. Denna vanföreställning har tidigare aldrig rapporterats som en



Foto: SPL/IBL

Skrämmande hallucinationer kan vara en CNS-biverkan av aciklovir, framför allt vid njursvikt och höga koncentrationer av aciklovirs huvudmetabolit CMMG.

läkemedelsbiverkan. De två fallen publicerades i BMJ (2007;335:1305).

I avhandlingen visas också att aciklovir i singeldos ger tio gånger högre halter av CMMG i blodet hos hemodialyspatienter än hos friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Konventionell fyra timmars hemodialys avlägsnar effektivt CMMG och aciklovir och ger ofta snabb symtomlindring. En hemodialys kan också vara diagnostisk. I Fass ter sig doseringsrekommendationerna för aciklovir alltför höga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion och torde behöva sänkas för att undvika allvarliga CNS-biverkningar.

Avhandlingen är ett steg framåt i diagnostiken av aciklovirbiverkningar och visar att CMMG är en användbar markör av, eller möjligen orsaken till, neuropsykiatriska biverkningar vid (val-)aciklovirbehandling. Ett enkelt blodprov kan nu inom ett par timmar ge svar på om en patient med CNS-symtom har drabbats av biverkningar eller om behandlingen kan fortsätta. I majoriteten av fallen uppträder CNS-biverkningar när S-CMMG-koncentrationer överstiger 10 $\mu\text{mol/l}$. Serumprov kan skickas för analys till Karolinska universitetetslaboratoriet, Huddinge.

Anders Helldén
läkare, med dr, avdelningen för
klinisk farmakologi,
Karolinska universitetssjukhuset,
Huddinge

Helldén A. Aciklovir-induced neuropsychiatric symptoms – a clinical pharmacology study. Stockholm: Karolinska institutet; 2010. <http://diss.kib.ki.se/2010/978-91-7409-994-2/>

Mun- och tarmflorans bakterier återfinns i aterosklerotiska plack

autoreferat. Dålig tandhälsa och fetma har koppling till både hjärtinfarkt och stroke. Detta skulle kunna relateras till bakteriella, inflammatoriska effekter på den bakomliggande aterosklerosjukdomen, eftersom både försämrad tandhälsa och fetma i sin tur är relaterade till bakterieflora.

Med PCR och pyrosekvensering kartlade vi bakterie-DNA från munhålan, i feces och i aterosklerosplack från halspulsådor från patienter som opererats med endarterektomi på grund av stroke eller TIA.

Mängden bakterier i placket korrelerade med mängden vita blodkroppar i placket, vilket talar för att bakterier i placket kan ha förorsakat en aktiv inflammation. *Pseudomonas luteola* och *Chlamydia pneumoniae* återfanns i samtliga plack. Vi fann även stammar av streptokocker och *Veillonella* i placken, och den sammantagna mängden av dessa bakteriefamiljer i munnen korrelerade med mängden i placket. Mängden *Fusobacterium* i munnen korrelerade

positivt med total- och LDL-kolesterol i plasma, medan mängden av streptokocker korrelerade positivt med HDL-kolesterol- och apolipoprotein AI-nivåerna. *Neisseria* i munnen visade, å andra sidan, negativa samband med sistnämnda lipider. Mängden bakterier i tarmen som tillhör bakteriefamiljerna *Erysipelotrichaceae* och *Lachnospiraceae* korrelerade positivt med plasmavnivåerna av total- och LDL-kolesterol. Vi fann ingen skillnad i mun- eller tarmfloras sammansättning mellan patienter och kontroller.

Resultaten stödjer hypotesen att bakterier som tar sig från munnen och tarmen till äderförkalkningsplacket kan bidra till ökad inflammation i placket och därmed till aterosklerosutveckling, plackruptur och därmed klinisk sjukdom.

Att plackbakterier återfinns i munhålan och tarmen på samma individ öppnar för nya diagnos- och behandlingsstrategier. Ett vaccin mot dessa arter skulle hypotetiskt kunna stabilisera

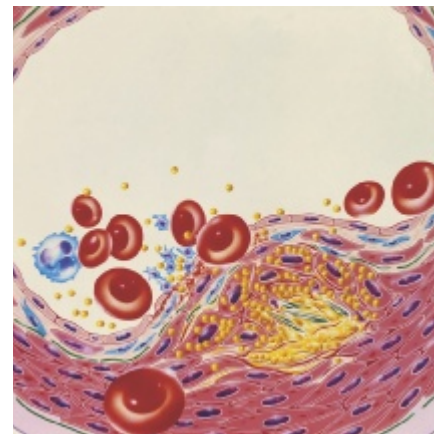


Foto: SPL/BL

Bakterier som tar sig från munnen och tarmen till äderförkalkningsplacket tycks öka inflammationen i placket.

plack. Eftersom detta är en observationsstudie krävs fortsatta undersökningar inklusive interventionsstudier för att klargöra sambanden.

Björn Fagerberg
docent

Fredrik Bäckhed

docent; båda Wallenberglaboratoriet, Sahlgrenska akademien, Göteborg

Koren O, et al. Proc Natl Acad Sci USA. Epub 11 okt 2010.

Central roll för tumörsuppressorn p63 i skyddet mot metastaser

Den välkända tumörsuppressorn p53 upptäcktes i slutet av 1970-talet och utgör sedan länge obligatorisk kunskap i medicinska grundutbildningar. Suppressorn och dess gen p63 är däremot inte lika kända.

Nu visar en studie som presenteras i Nature att p63 tycks spela en central roll då cancer metastaserar. Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.

Studien har gjorts i USA vid University of Texas MD Anderson Cancer Center. Artikeln visar att p63, i isoformen TAp63 (TA = transactivation domain), reglerar ett enzym, benämnt dicer, genom att binda till dicers promotorregion. Dicer kan klippa upp dubbelsträngat RNA till kortare enkelsträngade sekvenser. Dessa korta sekvenser, som kallas mikro-RNA (miRNA) eller »short interfering RNA« (siRNA), kan i sin tur reglera genuttrycket. Detta fenomen kallas RNA-interferens och är för övrigt ett forskningsfält för läkemedelsutveckling, där man bla försöker tillföra

»Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.«

de korta RNA-strängarna utifrån för att på så sätt reglera genuttrycket och sjukdomsutvecklingen vid ett flertal sjukdomar.

Men p63 utövar även sin funktion genom en annan mekanism, suppressorn kan nämligen själv aktivera en miRNA-sekvens benämnd miR-130b, som visats hämma metastasutveckling.

Författarna har utgått från djurförsök och tittat på vad som händer med möss som fått båda kopiorna av p63 utslagna. Det visade sig att dessa i stor utsträckning spontant drabbades av sarkom och karcinom och att tumörerna snabbt metastaserade. Detta noterades även hos djur som fått bara en av sina p63-kopior utslagna.

Man passade även på att slå ut p53 (men höll p63 intakt), och då noterades

tumörutveckling men inte metastasering i samma utsträckning.

När författarna slutligen slog ut både p53 och p63 drabbades djuren av malignitet som metastaserade och som dessutom i stor utsträckning var invasiv. Studien omfattar även analys av uttrycket av ett antal tumörer från människa, bla bröst- och lungcancer, och resultaten visar sammantaget att såväl p63 som dicer och miR-130b var nedreglerade i dessa tumörer.

Tumörsuppressorn p63 hör till p53-familjen av tumörsuppressorer. Bland övriga medlemmar finns p73. Den centrala DNA-bindande domänen är konserverad hos p53, p63 och p73. Som nämnts har p53 varit känd i drygt 30 år. Familjemedlemmarna p63 och p73 upptäcktes däremot först på 1990-talet.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Xiaohua S, et al. Nature. 2010.
doi:10.1038/nature09459