

## Kardiovaskulär risk med samtliga NSAID

Knappast något NSAID-preparat kan anses säkert i kardiovaskulära sammanhang, även om naproxen verkar vara förknippat med lägst risk, enligt en stor metaanalys i BMJ. Efter tillbakadragandet av Vioxx har debatten gått hög kring huruvida det bara är de nya COX-2-hämmarna som innebär ökad risk för hjärt-kärlsjukdom eller om det också gäller de äldre, traditionella NSAID-läkemedlen. Det senare har misstänkts vara fallet men oftast grundat på observationsstudier.

I en metaanalys kombinerade en forskargrupp från Schweiz data från 31 randomiserade kliniska prövningar, totalt inkluderande runt 116 000 patienter, som berörde något eller flera av preparaten naproxen, ibuprofen, diklofenak, celecoxib, etoricoxib, rofecoxib och lumiracoxib. Kontrollbehandling var annat NSAID-preparat, placebo eller paracetamol, och studierna identifierades genom en systematisk litteratursökning.

Säkerhetsprofilerna för de olika med-



Foto: SPL/IBL

Receptfri tillgång?

len varierade beroende på utfall. Inte överraskande var rofecoxib (nu tillbakadragna Vioxx) associerat med den högsta risken för hjärtinfarkt i analysen (riskkvot 2,12; 95 percenta konfidensintervall, KI, 1,26–3,56). Därefter kom lumiracoxib (riskkvot 2,00). Ibuprofen var dock associerat med den högsta risken för stroke (riskkvot 3,36; 95 per-

cents KI 1,00–11,6), tätt följt av diklofenak. Etoricoxib och diklofenak var kopplade till den högsta risken för kardiovaskulär död. Naproxen hade bland de lägre riskskattningarna i de flesta kategorier.

Riskskattningarna i studien är inte särskilt precisa, och riskökningarna kan anses begränsade. Forskargruppen menar dock att incidensen av allvarliga biverkningar i verkliga livet är högre än i kliniska studier, vilket torde innebära att effekterna är att räkna med. Man fann heller inga bevis för att COX-2-selektivitet gjorde någon åtskillnad och förkastar idén att detta skulle kunna förutsäga risk. Naproxen verkade i denna analys något säkrare men är behäftat med gastrointestinala biverkningar, och författarna ifrågasätter om receptfri tillgång till något NSAID-preparat verkligen är lämplig.

Karin Sundström  
läkare, doktorand

Trelle S, et al. BMJ. 2011;342:c7086.

## Återställd telomerasaktivitet gav minskad vävnadsdegeneration

Telomerer finns i kromosomerna och är DNA-dubbelspiralernas slutstycken, bestående av upprepningar på upp till 15 000 baspar av nukleinsyrasekvensen TTAGGG. De är viktiga för kromosomernas integritet. Liksom hylsorna på skosnöret hindrar att det fransas upp hindrar telomererna att kromosomändarna klibbar samman. Telomererna förkortas vid varje celledelning och när till slut en kritisk längd, där cellen inte längre kan dela sig. Elizabeth Blackburn fick sin del av 2009 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för sitt arbete på detta fält.

Förkortning av telomerer sker emellertid inte i alla celler. Kön-, cancer- och stamceller har ett enzym, telomeras, som återställer telomererna till ursprunglig längd. För sitt arbete med telomeras fick Carol Greider sin del av 2009 års Nobelpris. Att telomeras är en förutsättning för fortplantningen från generation till generation och för cancercellernas »eviga liv« är oomtvistat, men många har spekulerat över telomerernas och telomerasets roll för åldrandet och åldersrelaterade sjukdomar.

Jag skrev i en medicinsk kommentar om huruvida förkortningen av telome-

rer vid sjukdom var orsak till eller verkan av sjukdomen [Läkartidningen. 2003;100:3286-7]. Sambandet var det ingen tvekan om. Några år senare kunde von Zglinicki och medarbetare i en prospektiv studie visa att telomerernas längd i mononukleära celler i perifert blod hos patienter med apoplexi förutsade risken för kognitiv försämring och utveckling av demens inom två år och död inom fem år [Ann Neurol. 2006; 60:174-80].

Nu har Ronald DePinhos forskargrupp vid Harvard Medical School kommit ett stort stycke närmare gätans lösning. Man har lyckats utveckla en musmodell, i vilken man kan stänga av och återställa telomerasaktiviteten. Nyckeln är det omvända transkriptaset TERT, som med hjälp av en »mall« kan återställa TTAGGG-sekvenser till telomeren.

Harvardgruppens mus har en TERT-ER (ER = östrogenreceptor) som utan tillförsel av 4-OHT (4-hydroxitamoxifen) ger upphov till korta och dåligt fungerande telomerer hos TERT-ER-homozygota möss. Dessa möss uppvisar också tecken på för tidigt åldrande, tex nedsatt delningsförmåga hos bindvävs-celler och försämrat luktsinne. Telome-

rasaktiviteten försvann också. Tillförsel av 4-OHT under fyra veckor förlängde telomererna till den hos unga möss, och luktsinnet förbättrades liksom en rad andra parametrar. Ingen tendens till utveckling av cancer kunde påvisas, men härtill var observationstiden för kort.

DePinhos arbete visar tydligt betydelsen av telomerer och telomeras för degenerativa förändringar hos musen och antyder att det också kan vara fallet hos andra däggdjur. Extrapolation till människa försvåras av att musen har mycket längre telomerer än människan, och telomerasaktivitet finns i fler vävnader än hos människa. Detta visades av Carol Greider redan 1995 [Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:4818-22]. Betydelsen av DePinhos och medarbetarens artikel är att de har visat att en rad degenerativa förändringar är reversibla och att telomerförkortningen inte enbart beror på påverkan från andra processer.

Andrus Viidik  
professor emeritus,  
Wien, Österrike

Jaskelioff M, et al. Nature. 2011;469:102-6.  
doi:10.1038/nature09603