

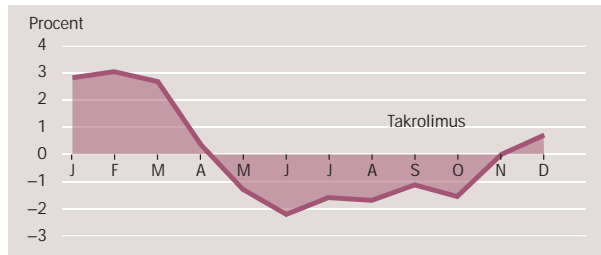
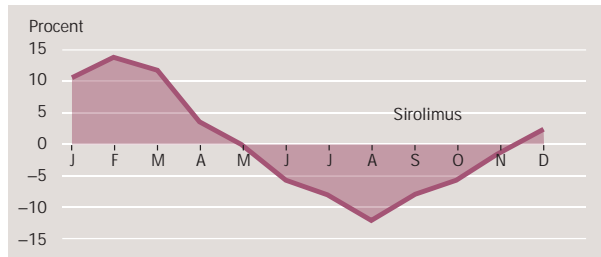
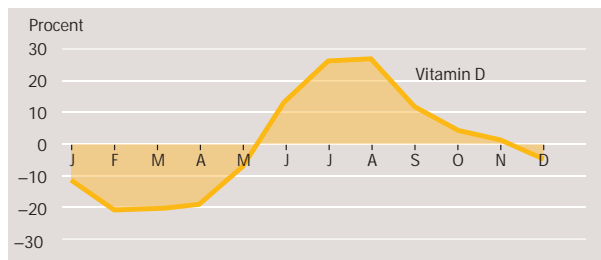
Solljus kan påverka kroppens förmåga att bryta ner läkemedel

autoreferat. Kroppens förmåga att bryta ner läkemedel varierar med årstiderna, med en möjlig koppling till solljus och vitamin D. Fyndet erbjuder en helt ny modell för hur miljön kan påverka kroppens avgiftningsförmåga.

Tidigare cellerexperiment har visat att vitamin D kan stimulera bildningen av ett enzym, CYP3A4, som bryter ner många läkemedel och toxiner. Om vitamin-effekten spelar någon roll för avgiftningsförmågan hos levande människor är inte känt.

Vitamin D-nivåerna varierar kraftigt över året på nordliga breddgrader till följd av varierande solexponering. För att ta reda på om detta påverkar nedbrytningen av läkemedel undersökte vi om också läkemedelsnivåerna i blodet fluktuerar med ett likartat mönster. För analysen användes nära 70 000 prov där man mätt koncentrationen av immunsuppressiva läkemedel hos transplanterade patienter.

När proven ordnades efter vilken årstid de tagits visade det sig att koncentrationerna av sirolimus och takrolimus var 5–17 procent lägre under de månader då D-vitaminivåerna är som högst (juli–september) än under perioden med lägst D-vitaminivåer (januari–mars). Båda läkemedlen bryts ner av CYP3A4, och de lägre nivåerna kan bero på att solljuset inducerat bildningen av detta enzym. För ett tredje läkemedel,



Årstidsvariationer i blodkoncentrationerna av vitamin D, sirolimus och takrolimus (glidande medelvärden av tre intelligande månader presenterade som avvikelser från årsgenomsnittet). Vitamin D-data baserade på Virtanen JK, et al [2].

ciklosporin, sågs ingen årstidsvariation, men metoden att mäta ciklosporin

var relativt ospecifik (välkänd korsreaktivitet med metaboliter), och preliminära data baserade på en mer specifik mätmetod indikerar en årstidsvariation av samma storlek som för sirolimus och takrolimus.

I studien jämfördes läkemedelsvariationerna med publicerade D-vitamin-data [2], men för att säkerställa sambandet krävs studier där D-vitamin relateras till läkemedelsmetabolism på individnivå. Om sambandet står sig ger det en helt ny förklaring till individuella variationer i läkemedelsmetabolism och avgiftningsförmåga.

Jonatan Lindh
specialistläkare, med dr,
avdelningen för klinisk
farmakologi, Karolinska
universitetssjukhuset,
Huddinge

1. Lindh JD, et al. Drug Metab Dispos. Epub 24 feb 2011. doi:10.1124/dmd.111.038125
2. Virtanen JK, et al. Eur J Nutr. Epub 26 okt 2010. doi:10.1007/s00394-010-0138-3

Inhalationssteroider bara vid behov till barn med lindrig astma

Barn med astma tar ofta inhalationssteroider regelbundet. Nu visar en amerikansk studie som presenteras i Lancet att det kan räcka med att steroidbehandlingen ges vid behov för barn med lindrig astma.

Studien omfattar 288 barn med lindrig astma i åldern 5–18 år. Dessa lottades till fyra olika grupper och behandlingsalternativ. Vardera grupp omfattade ca 70 barn, och studien pågick i 44 veckor. Den så kallade kombinationsgruppen gavs två gånger per dag inhalationssteroiden beklometason. Dessutom gavs det bronkvidgande preparatet albuterol vid behov samt därtill även beklometason vid behov. En annan grupp gavs be-

klometason dagligen samt albuterol och placebo vid behov. En tredje grupp gavs placebo dagligen samt albuterol och beklometason vid behov. De fjärde gruppen, placebogruppen, gavs endast albuterol vid behov och i övrigt placebo.

Författarna har tittat på antalet exacerbationsepisoder, definierat som att man behövt sätta in perorala steroider, i respektive grupp under uppföljningstiden. I kombinationsgruppen drabbades 31 procent av deltagarna av exacerbation under den 44 veckor långa perioden. I gruppen som fick dagliga steroider samt albuterol vid behov var andelen 29 procent. I gruppen som inte fick några dagliga steroider men både albu-

terol och beklometason vid behov var andelen som drabbades av exacerbation 35 procent, medan den uppgick till 49 procent i placebogruppen.

Man har också undersökt deltagarnas längdtillväxt under perioden och konstaterar att denna i genomsnitt var 1,1 cm lägre i de två grupperna som givits daglig behandling med steroider än i placebogruppen. Just påverkad längdtillväxt är en välkänd biverkan av steroidbehandling.

Författarna konkluderar att dagliga inhalationssteroider var det bästa alternativet för att undvika exacerbationer. Det alternativ som ska undvikas är att endast ges albuterol vid behov då detta

PSA-screening kan vara lämplig för män med god hälsa

PSA-screening bland män med god hälsa kan kopplas till minskad risk för död i prostatacancer samtidigt som risken för överbehandling tycks vara liten. Detta rapporteras i *Journal of Clinical Oncology*.

I den stora amerikanska PLCO-studien (Prostate, lung, colorectal and ovarian screening study) kunde ingen signifikant effekt av PSA-screening visas på prostatacancerspecifik mortalitet i en stor kohort män. En samtidig europeisk studie visade visserligen en signifikant effekt men också att ytterligare 48 män behövde behandlas (med radikal prostatektomi eller strålbehandling, med eller utan hormonterapi) för att förhindra ett dödsfall i sjukdomen. Nyligen rapporterade dock en svensk studie ett NNT på 12 i en population som var yngre och troligen friskare än den amerikanska. Författarna till den amerikanska studien har nu gjort en sekundäranalys där man tittat på effekten bland sina friskare studiedeltagare.

Runt 77 000 amerikanska män randomiserades 1993–2001 till intervention med upprepad PSA-screening och rektalpalpation eller till vanlig vård. Efter tio års uppföljning hade 9 565 dödsfall inträffat, varav 164 i prostatacancer. I den nya analysen sågs en signifikant minskning av risken för prostatacancerspecifik mortalitet bland män med ingen eller minimal komorbiditet som randomiserats till PSA-screening jäm-

»Eftersom detta är en sekundäranalys ... får dock resultaten ses som hypotesgenererande snarare än definitiva.«

fört med dem som fått vanlig vård (22 mot 38 dödsfall, $P=0,03$). För att förhindra ett dödsfall i prostatacancerspecifik mortalitet vid tio år beräknades ytterligare fem män behöva behandlas i denna grupp. Bland män med åtminstone en samtidig sjukdom hade de som randomiserats till PSA-screening inte lägre dödlighet i prostatacancer än de som inte randomiserats till interventionen (62 mot 42 dödsfall, $P=0,08$).

I gruppen män utan komorbiditet är risken för att hinna dö av andra orsaker relativt låg, och dessa män har dessutom större chans att få kurativ behandling än de med påtaglig komorbiditet. Detta förklarar troligen varför PSA-screening – och därmed tidig upptäckt av prostatacancer – hade bättre effekt i denna grupp. NNT rapporterades på en lovande låg nivå jämfört med vad man funnit i tidigare studier. Eftersom detta är en sekundäranalys utförd efter randomisering får dock resultaten ses som hypotesgenererande snarare än definitiva.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

Crawford ED, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29:355-61.



var förknippat med högre risk för exacerbation. Däremot var kombinationen steroider och albuterol vid behov, men inga dagliga steroider, förknippat med ett så pass bra resultat att det bör övervägas för barn med lindrig och välkontrollerad astma på grund av minskad risk för biverkningar till följd av kontinuerlig steroidbehandling, skriver författarna.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Martinez FD, et al. *Lancet*. 2011;377:650-7.
doi: 10.1016/S0140-6736(10)62145-9

Daglig steroidbehandling kan påverka långd- tillväxten. Kombinationen steroider och albuterol vid behov är därför ett alternativ vid lindrig och välkontrollerad astma.

Foto: SPL/IBL

Nitroglycerin förbättrade bentätheten

I JAMA presenteras en studie i vilken man visar att nitroglycerinsalva skyddar mot osteoporos. Bakgrunden till undersökningen är att tidigare forskning visat att nitroglycerin tycks skydda mot bennedbrytning och stimulera nybildning av ben.

Studien har bedrivits i Kanada under perioden 2005–2010 och bygger på 243 postmenopausala kvinnor som randomiserats till behandling med en salva innehållande nitroglycerin (motsvarande 15 mg) eller placebo. Salvan smordes in dagligen på armen under två års tid. Författarna har därefter undersökt benmineraltätheten (BMD) i femur, höft och ländrygg.

Det visade sig att kvinnor som använt nitroglycerin ökade sin benmineraltäthet i ländkotorna från 1,05 till 1,14 g/cm² under tvåårsperioden. För placebogruppen noterades en ökning från 1,06 till 1,08 g/cm². Det innebär en förbättring på 6,7 procent i behandlingsgruppen jämfört med placebogruppen. Tittar man på mätningen över höften noterades en ökning från 0,92 till 0,97 g/cm² i nitroglyceringruppen mot en minskning från 0,93 till 0,92 g/cm² i placebogruppen, vilket innebär en förbättring på 6,2 procent i behandlingsgruppen.

För femur noterades att BMD steg från 0,88 till 0,93 g/cm² i behandlingsgruppen och minskade från 0,87 till 0,86 i placebogruppen, en förbättring med 7,0 procent för behandlingsgruppen. Ytterligare ett antal parametrar, däribland kortikal tjocklek och benspecifikt alkaliskt fosfat, förbättrades dessutom i nitroglyceringruppen efter två års behandling.

Vad gäller biverkningar var huvudvärk vanligare i gruppen som fått nitroglycerinsalva. Tittar man på allvarliga biverkningar noterades inte några skillnader mellan grupperna. Författarna konstaterar att den benskyddande effekten bör betraktas som måttlig men understryker att nitroglycerinsalva är en både billig och enkel behandling. De efterfrågar ytterligare studier inom fältet.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Jamal SA, et al. *JAMA*. 2011;305(8):800-7.

Högt diastoliskt tryck farligare än systoliskt hos yngre

Hos unga män är det diastoliska blodtrycket starkare relaterat till dödlighet än vad det systoliska är, enligt en svensk studie i BMJ. Det systoliska blodtrycket är en starkare riskfaktor för död i medelålders och äldre populationer än det diastoliska. Däremot är förhöjning av det diastoliska blodtrycket vanligare bland yngre, även om det råder en viss osäkerhet kring den prognostiska betydelsen av detta.

Den svenska forskargruppen undersökte blodtrycket hos en kohort unga män som deltagit i hälsoundersökningen i samband med mönstring till värnplikten åren 1969–1995. Totalt följdes runt 1,2 miljoner unga män upp under en mediantid av 24 år. Männerna var i snitt 18 år vid mätningen. Under uppföljningstiden dog 2,4 procent av männen. Relationen mellan systoliskt tryck och total dödlighet var U-formad, med den lägsta risken runt 130 mm Hg.

Relationen mellan diastoliskt tryck och total dödlighet var dock monotont växande och starkare, med en risk som ökade skarpare vid högre diastoliskt

tryck än 90 mm Hg. En 50-procentig riskökning för död inträffade enligt dessa beräkningar vid ett systoliskt tryck runt 180 mm Hg och vid ett diastoliskt runt 90 (jämfört med 130 mm Hg systoliskt och 30 mm Hg diastoliskt). Båda blodtrycken var monotont och positivt relaterade till kardiovaskulär dödlighet, dvs högre tryck innebar högre risk. För icke-kardiovaskulär dödlighet sågs liknande relationer som för total dödlighet i fråga om både diastoliskt och systoliskt blodtryck. Analyserna justerades för bla ålder, BMI och muskelstyrka. Ingen interaktion sågs med rökning.

Sammantaget var diastoliskt blodtryck hos unga män starkare relaterat till senare dödlighet än systoliskt blodtryck i denna studie. Resultaten kan ha betydelse för att tidigt kunna identifiera individer med högre risk.

Karin Sundström
läkare, doktorand

Sundström J, et al. BMJ. 2011;342:d643.
doi:10.1136/bmj.d643

Cancerceller i portvaktsskörteln motiverar inte axillutrymning

Vid bröstcancer är undersökning av portvaktsskörteln, den lymfkörtel som närmast dränerar tumören, central för den fortsatta handläggningen. Spridning av tumörceller till körteln leder normalt till axillutrymning. Ingreppet är inte sällan förknippat med biverkningar, däribland smärta, utveckling av ödem samt risk för infektion. Men enligt en artikel i JAMA finns det ingen överlevnads fördel förknippad med detta.

Studien har bedrivits vid 115 amerikanska centra och bygger på 891 kvinnor med invasiv bröstcancer (stadium T1–T2) som i samtliga fall hade metastaserat till portvaktsskörteln. Hälften av dessa lottades, vid sidan av övrig behandling (strålning av bröstet och bröstbevarande kirurgi), till axillutrymning. Resterande grupp genomgick inte axillutrymning. Värt att notera är att kvinnor som genomgått mastektomi inte har inkluderats i studien.

I gruppen där axillutrymning gjordes

var medianen av antalet bortopererade lymfknutor 17, jämfört med en median på 2 i gruppen där man inte gjorde ingreppet. Operationen skedde 1999–2004. När man tittade på femårsöverlevnaden noterades inga skillnader mellan grupperna. Överlevnaden uppgick till 92 procent i båda grupperna: 91,8 procent (95 procents konfidensintervall, KI, 89,1–94,5 procent) i gruppen som gjort axillutrymning och 92,5 procent (95 procents KI 90,0–95,1 procent) i gruppen som inte gjort det.

Inte heller när man tittade på andelen kvinnor som ansågs botade efter fem år noterades några större skillnader. Författarna sammanfattar studien med att nyttan av axillutrymning kan ifrågasättas när det gäller tumörer i bröstet i de stadier som omfattas av studien.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Guiliano AE, et al. JAMA 2011;305:569-75.

Svarta amerikaner återinläggs oftare på sjukhus

Det är vanligare att svarta amerikaner återinläggs på sjukhus än vita. Det visar en studie som presenteras i JAMA.

Författarna har tittat på antalet patienter som återinläggs på sjukhus inom 30 dagar efter att de skrivits ut från sjukhusvård för diagnoserna pneumoni, hjärtinfarkt och hjärtsvikt. Data har inhämtats från perioden 2006–2008 och avser 3,1 miljoner amerikaner som omfattas av Medicare, det amerikanska sjukförsäkringssystem för patienter över 65 års ålder som inte omfattas av någon annan sjukförsäkring.

Sammantaget noteras att 24,8 procent av alla svarta patienter som vårdats för någon av de nämnda diagnoserna återinlades inom 30 dagar. Motsvarande andel bland vita patienter var 22,6 procent, vilket innebär att risken för svarta att återinläggas var ökad med 13 procent. När författarna tittade på sjukhus som i stor utsträckning behandlar patienter från etniska minoriteter noterades än större skillnader. Bland dessa sjukhus var risken för svarta att återinläggas inom 30 dagar ökad med 23 procent jämfört med risken för vita som vårdats på andra sjukhus, samtliga diagnoser sammanräknade. Bland patienter som vårdats för hjärtinfarkt på sjukhus som i stor utsträckning behandlar minoriteter var risken för återinläggning ökad med 35 procent för svarta patienter jämfört med vita.

Forskarna efterfrågar forskning kring vad de observerade skillnaderna i återinläggningsgrad mellan olika etniska grupper beror på. I JAMA kommenteras de aktuella resultaten med att det gäller att dels få bukt med skillnaderna i återinläggning mellan olika etniska grupper, dels åstadkomma en generell sänkning av andelen patienter som återinläggs.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Joynt KE, et al. JAMA. 2011;305(7):675-81.

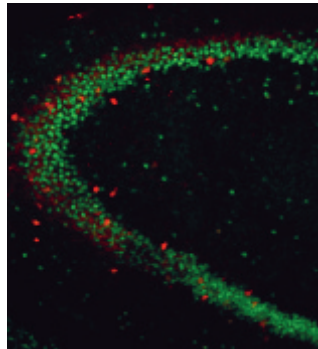
»I JAMA kommenteras de aktuella resultaten med att det gäller att dels få bukt med skillnaderna i återinläggning mellan olika etniska grupper ...«

Tyreoideahormonbrist hos modern påverkar fostret

avhandling. De svåra konsekvenserna av jodbrist under graviditet, med grav mental underutveckling, endemisk kretinism som följd, har varit kända länge. Kohortstudier har visat att även lätt brist på tyreoideahormon tidigt i graviditeten ger ökad risk för motoriska funktionshinder, försenad språkutveckling och lägre IQ. Detta kan vara en risk vid till synes normala graviditeter hos friska kvinnor, men särskilt hos kvinnor med redan känd tyreoideahormonrubbing, tex Hashimotos sjukdom. Trots denna kunskap var det länge oklart för vilka processer i hjärnan som tyreoideahormon behövs och vilka celler som behöver hormonet för att utvecklas normalt.

Tyreoideahormon binder till receptorer i cellkärnan och påverkar på så sätt gentranskriptionen. Det finns flera varianter av dessa receptorer, och den vanligaste i hjärnan är tyreoideahormonreceptor alfa 1 (TR α 1). Trots att tyreoideahormonreceptorerna klonades för över 20 år sedan har det varit okänt vilka celler som uttrycker dem, beroende på att det saknats bra antikroppar för immunhistologiska tekniker.

För att kartlägga uttrycket av TR α 1 i hjärnan framställde vi genetiskt modifierade möss, där vi markerade receptorn med en fluorescerande molekyl.



Nervceller som uttrycker tyreoideahormonreceptor alfa 1 (grönt) och parvalbumin (rött) i hippocampus i vuxen mushjärna.

Resultatet visade att TR α 1 fanns i hjärnans samtliga nervceller och uttrycktes under deras utveckling, dvs redan under fosterutvecklingen. Vi identifierade dessutom skador som uppstår vid brist på tyreoideahormon under graviditet genom att studera möss i vilka en punktmutation i TR α 1 hade infogats. Dessa möss växte onormalt långsamt och hade försenad pubertet. Som vuxna var de ängsliga och hade dålig kroppskontroll. Deras motoriska störningar berodde på avvikande utveckling av en viss typ av nervceller, interneuron, i motoriska centra i hjärnan. Dessutom hade mössen en obalans i hjärnans elektriska aktivitet. Då dessa störningar uppstod vid brist på tyreoideahormon hos både mamman och barnet är studien unik, då den sammankopplar ett funktionshin-

der som beror på moderns hormonnivåer med missbildning av en viss typ av nervcell. Vidare kunde vi fastställa att brist på tyreoideahormon hos vuxna möss påverkade nybildningen av nervceller i den vuxna hjärnan, även detta orsakat av TR α 1. Om detta orsakar mössens dåliga minne och depressiva beteende återstår att fastställa.

Genom dessa studier har vi undersökt på cellnivå vad som händer vid hormonbrist och fått helt ny kunskap om de skador som uppstår även vid endemisk kretinism. Det har länge varit känt att tyreoideahormon behövs för hjärnans utveckling, och den aktuella forskningen innebär avsevärda framsteg i förståelsen. Kunskapen att tyreoideahormon kan påverka samtliga nervceller och identifieringen av specifika nervceller som är beroende av moderns tyreoideahormonnivå under tidig graviditet ger tyngd åt det växande antal forskare i Europa och USA som förespråkar ökade kontroller av tyreoideahormonnivåer under graviditet.

Karin Wallis

med dr, institutionen för cell- och molekylärbioologi, Karolinska institutet, Stockholm

Wallis K. Expression and function of thyroid hormone receptor alpha 1 in the brain. Stockholm: Karolinska institutet; 2011.

Över- och undervikt kopplade till mortalitet i Asien

Ett antal olika studier har presenterats som visat en korrelation mellan högt BMI och ökad mortalitet. Även lågt BMI har kopplats till ökad mortalitet. Fler-talet studier har endast omfattat individer av europeiskt ursprung. I New England Journal of Medicine presenteras en undersökning där man undersökt kopplingen mellan BMI och mortalitet i ett omfattande asiatiskt material.

Studien omfattar uppgifter från 19 olika kohorter som sammantaget inkluderar data från 1,1 miljoner människor från de östra och södra delarna av Asien, däribland Korea, Japan och Kina. Av dessa avled ca 120 700 under den genomsnittliga uppföljningstiden, som uppgick till 9,2 år. Vid sidan av mortalitet har författarna även haft tillgång till uppgifter om bla BMI. Resultaten har justerats för faktorer som ålder och sjukdomar.

Lägst mortalitet, samtliga dödsorsaker sammanräknade, noterades för in-

divider med ett BMI mellan 22,6 och 27,5. Om man jämför med gruppen med ett BMI över 35 var mortaliteten ökad med 50 procent i den senare gruppen. Än högre mortalitet noterades för individer med riktigt lågt BMI, ≤ 15 . Där var mortaliteten ökad med 180 procent jämfört med individer med ett BMI mellan 22,6 och 27,5. Man kan sammanfattningsvis säga att mönstret för asiater ser ut ungefär som mönstret i de europeiska materialen i fråga om kopplingen mellan BMI och mortalitet.

Intressant i sammanhanget är att författarna haft tillgång till data för individer från Bangladesh och Indien. För dessa noterades ett samband mellan BMI ≤ 20 och ökad mortalitet när gruppen jämfördes med individer med ett BMI mellan 22,6 och 25,0. Däremot noterades inte något samband mellan högt BMI och mortalitet, samtliga dödsorsaker sammanräknade, för individer från Bangladesh och Indien. En potentiell

förklaring till detta är att överviktiga i dessa länder ofta tillhör socioekonomiskt privilegierade grupper med god tillgång till hälso- och sjukvård.

Enligt WHO:s beräkningar är minst en miljard människor i världen överviktiga, medan minst 300 miljoner uppfyller kriterierna för fetma (BMI ≥ 30). Studien är relevant mot bakgrund av att många asiatiska länder har ett eskalerande problem med fetma och övervikt i takt med att befolkningen börjar anamma västerländska kost- och livsstilsvanor. Flera asiatiska länder haft problem med undernäring och låg vikt under lång tid historiskt sett. Nu handlar det i stället om att få bukt med överviktsepidemien som sveper över regionen, skriver författarna.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Zheng W, et al. N Engl J Med. 2011;364:719-29.