

## Individualiserad medicin baserad på genetik dröjer – varför?

Jag skrev i en medicinsk kommentar [LT 37/2010, sidorna 2148-9] »En milstolpe för genetik sattes den 26 juni 2000 då den dåvarande amerikanske presidenten Bill Clinton tillsammans med ledarna för de två parallellt löpande projekten för kartläggningen av människans genom – J Craig Venter och Francis S Collins ... kunde meddela att genomet var kartlagt. Clinton förutsåg en revolution i medicinen, även om kartläggningen då var färdig enbart i grova drag.« I februari 2001 publicerade Science och Nature de första detaljerade beskrivningarna från de två projekten av de cirka tre miljarder nukleotider som utgör människans arvs massa.

Nu tio år senare ser Science i fyra februari-nummer [4, 11, 18 och 25 februari – valda delar av sidorna 497-1098] på vad som hänt sedan dess och om framtids-perspektivet ändrats. Bill Clinton förutsade 2000 en revolution i medicinen – många undrar varför den dröjer.

Eliot Marshall har intervjuat en rad experter och analyserar vad som har eller inte har hänt [sidorna 526-9]. Orsaken till att den på basen av genetiska data individualiserade medicinska behandlingen dröjer är att mängden användbara data är begränsad till få sjukdomar som vissa cancerformer, tex bröstcancer med BRCA-genmutation och Lynchs syndrom (en ärftlig icke-polypos kolorektal cancer). En bidragande orsak är att kunskapsnivån hos läkarkåren (med undantag för specialister) är begränsad.

James P Evans et al ser en fara i överdrivna förhoppningar och okritiska försök att tolka resultat från forskningen [sidorna 861-2]. De ser den mot klinisk verksamhet riktade marknadsföringen av resultaten av den genetiska forskningen som en bubbla som riskerar att spricka. Barbara R Jasny och Laura M Zahn låter i fyra essäer [sidorna 546-8, 689-91, 872-4 och 1024-7] så olika personligheter som projektledarna Venter och Collins och ärkebiskopen Desmond Tutu komma till tals på temat vad det betytt för dem eller deras miljöer att människans genetiska kod dechiffre-rats. Resultatet har som väntat blivit en mångfald av intressanta synpunkter.

En »biprodukt« till kartläggningen av det humana genomet är att DNA-sekvenseringstekniken utvecklats i oand

grad. År 2000, då en 10 år gammal teknik användes, kostade det 10 000 dollar att bestämma en miljon baspar, medan priset fram till förra året hade sjunkit till 1 dollar. Den nyaste teknologin har också möjliggjort bestämning av den genetiska koden för en lång rad organismer, från bakterier till däggdjur. Här har man kunnat bestämma och/eller ombestäma släktskap mellan djurarter. Analyser av den genetiska koden har nått ner på enskild forskningsprojektnivå. Exempel på igångvarande sådana

»En bidragande orsak är att kunskapsnivån hos läkarkåren (med undantag för specialister) är begränsad.«

projekt, spännande från bakterier till amerikanska antiloper, ges av Elizabeth Pennisi [sidorna 1005-9].

Detta är enbart ett axplock av det rikhaltiga innehållet på detta tema i de fyra numren av Science. Artiklarna är lätta att läsa och förutsätter inte djupa kunskaper i genetik

Andrus Viidik  
professor emeritus, Aarhus universitet

## Dabigatran inte bättre än warfarin vid förmaksflimmer

Det antikoagulerande preparatet dabigatran är en ny form av antikoagulantia av typen trombinhämmare som har lyfts fram som en potentiell efterföljare till warfarin.

SBU har sammanställt den medicinska evidensen i en rapport och fastslår att det inte finns någon kliniskt relevant skillnad mellan dabigatran och warfarin när det gäller att förebygga stroke eller blodpropp av annan typ vid förmaksflimmer. Det vetenskapliga stödet för slutsatsen att dabigatran inte är bättre än warfarin bedöms som måttligt starkt av SBU. Myndigheten konstaterar också att risken för allvarlig blödning generellt inte skiljer sig markant mellan preparaten. Inte heller skiljer sig risken att avlida. Även detta vetenskapliga stöd anges som måttligt starkt. Däremot är dabigatran förknippat med lägre risk för hjärnblödning än warfarin. Detta måste dock vägas mot övriga risker förknippa-

de med dabigatranbehandling. Resultaten bygger på att warfarinbehandling är välinställd och att patienterna har analyserats på gruppnivå.

SBU skriver att det kan finnas enskilda individer för vilka det varit svårt att ställa in warfarinbehandling, och för dessa kan dabigatran vara ett bättre alternativ. En central fråga är om patienter för vilka warfarin är kontraindicerat redan när preparatet ska sättas in är betjänta av dabigatran. Här saknas ännu vetenskapligt underlag innan man kan dra säkra slutsatser, skriver SBU.

Tittar man på hälsoekonomiska aspekter noteras att warfarin är betydligt billigare än dabigatran, vilket bidrar till att det är ett mer kostnadseffektivt alternativ. Givet kostnader förknippade med provtagning för warfarin kan det dock finnas individer för vilka dabigatran är mer kostnadseffektivt, skriver SBU. Dabigatran godkändes som trombosprofylax vid knä- och höftplastik under 2008.

Att skydda mot trombos vid förmaksflimmer är dock ett betydligt större användningsområde: ca 100 000 svenskar har en sådan hjärtrytmrubbning. Att det rör sig om ett stort fält rent kommersiellt inser man också, då det enligt SBU fanns 160 000 svenskar som behandlades med warfarin under 2009.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist  
andershansen74@hotmail.com

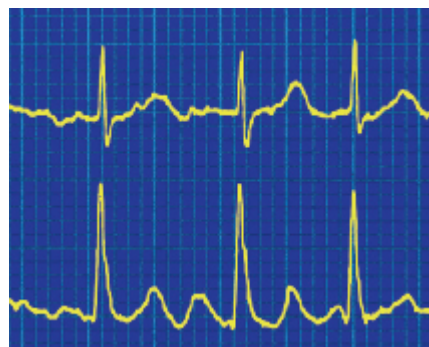


Foto: SPL/IBL

Att skydda mot trombos vid förmaksflimmer är ett stort fält även kommersiellt: ca 100 000 svenskar har en sådan hjärtrytmrubbning.

SBU. Alert-rapport 2011-04. <http://www.sbu.se>

## Ingen effekt av vitamin E eller metformin mot fettlever hos barn

Fettlever till följd av andra orsaker än alkohol, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), är den vanligaste orsaken till kronisk leversjukdom hos barn i USA. Prevalensen har ökat snabbt under de senaste decennierna, vilket skett parallellt med att barn- och ungdomsfetma ökat närmast lavinartat under samma tidsperiod.

Konsekvenserna av NAFLD kan bli svåra. Det finns tex fall beskrivna där barn och ungdomar drabbats av cirros. Behandlingsarsenalen är begränsad. Vissa mindre studier har dock indikerat att tillskott av metformin eller vitamin E skulle kunna ge effekt. Den teoretiska grunden till detta är att insulinresistens och oxidativ stress tycks vara centrala komponenter vid NAFLD.

Nu har dessa preparat prövats i en studie som presenteras i JAMA. Den randomiserade, placebokontrollerade

undersökningen omfattar 173 barn i åldern 8–17 år som behandlats vid tio olika centra. Samtliga deltagare hade biopsiverifierad NAFLD. Deltagarna lottades till tre grupper: en grupp (58 barn) fick vitamin E i dosen 800 IU per dag, en annan (57 barn) fick metformin (1000 mg per dag) medan den tredje gruppen (58 barn) utgjorde kontroller, som fick placebo. Behandlingen pågick under 96 veckor, och författarna har tittat på om levern återhämtat sig.

Främsta effektmått var reduktion av alaninaminotransferas (ALAT), vilket uppfylldes om ALAT-värdet efter 96 veckor var minst halverat jämfört med då studien började eller om ALAT inte översteg 40 U/l vid någon av mätningarna, som genomfördes var 12:e vecka mellan vecka 48 och 96. Resultaten kan sammanfattas med att det inte förelåg



Prevalensen av fettlever har ökat i takt med barnfetman. Foto: Markus Bullik/LOOK/IBL

några statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna. I placebogruppen föll ALAT hos 10 av 58 individer (17 procent). I vitamin E-gruppen föll ALAT hos 15 av 58 individer (26 procent). I metformingruppen uppnåddes detta av 9 av 57 individer (16 procent). Skillnaderna är, som nämnts, inte statistiskt säkerställda.

Studien är den första i den här omfattningen vad gäller farmakologisk behandling av NAFLD, men resultatet blev alltså nedslående.

Anders Hansen  
leg läkare, frilansjournalist

Lavine JE, et al JAMA. 2011;305(16):1659-68.

## Rutinmässig peroperativ kolangiografi vid laparoskopisk kolecystektomi ifrågasatt

Nyttan av rutinmässig peroperativ kolangiografi har debatterats länge och hett, även innan laparoskopisk kirurgi introducerades. Förespråkare menar att risken för allvarliga gallgångsskador minskar och att asymtomatiska koledokusstenar upptäcks och kan åtgärdas innan de ger symtom. Motståndare menar att rutinmässig användning tar tid, blir dyr och att icke-symtomgivande gallgångssten kanske inte behöver åtgärdas. Nyligen har två artiklar presenterats i British Journal of Surgery rörande detta viktiga ämne.

Khan et al har genomfört en randomiserad studie av rutinmässig kolangiografi vid kolecystektomi hos patienter med en låg prediktiv risk för koledokussten enligt anamnes, laboratorieprov och ultraljud. 190 patienter randomiserades: 91 till kirurgi och peroperativ kolangiografi och 99 till enbart kirurgi. Ettårsuppföljning gjordes av husläkare.

Hos patienterna som randomiserats till kolangiografi utföll denna normalt i 80 fall, medan tio hade någon avvikelse, varav tre hade koledokusstenar som avlägsnades transcystiskt. Kolangiografen ledde till signifikant längre operationstid (12 minuter). Ingen av patienterna i denna grupp hade haft några bi-

liära symtom vid ettårsuppföljningen. I kirurgigruppen genomgick nio patienter ändå kolangiografi, som visade koledokussten i ett fall, accessorisk gallgång i ett fall och en gallgångsskada i ett fall, denna åtgärdades öppet. Fyra patienter i enbart kirurgigruppen återfick gallvägsrelaterade symtom, varav tre tillfrisknade utan invasiv åtgärd. Skillnaden mellan grupperna i gallvägsrelaterade symtom postoperativt var inte signifikant.

Giger et al har gjort en studie på gallgångsskador och kolangiografi. Man använde en schweizisk databas där kirurger på 114 institutioner prospektivt fört in data på gallopererade patienter. Man anger att 65 procent av de laparoskopiskt opererade finns i databasen, och uppgifterna matas in av den ansvarige kirurgen. För att utvärdera resultatet efter inläringstiden omfattade studien patienter opererade från 1995 och framåt, totalt närmare 32000.

Man fann 101 gallgångsskador (0,3 procent), och som riskfaktor kunde manligt kön identifieras, däremot inte kolecystit eller kirurgens erfarenhet. Operationstiden var betydligt längre hos patienterna med gallvägsskada. Risken för gallvägsskada var 0,3 procent

## Studierna kan enligt min mening inte avfärda nyttan av rutinmässig kolangiografi.

oavsett om peroperativ kolangiografi gjordes eller ej.

Fortfarande förvirrad men på en högre nivå: båda artiklarna talar emot nyttan av rutinmässig kolangiografi. Men Khan et al hade kalkylerat med att 10 procent av patienterna skulle ha koledokussten när i själva verket bara drygt 3 procent hade det, så även om studiestorleken kan tyckas imponerande har den otillräcklig statistisk styrka, och den icke-signifikanta riskökningen för postoperativa biliära symtom hos enbart kirurgigruppen är svårvärderad. I den schweiziska studien ingår endast 65 procent av alla opererade patienter. Det skulle kunna innebära en underrapportering av gallgångsskador generellt och kanske särskilt om man underlåtit att göra kolangiografi och orsakat en skada.

Studierna kan enligt min mening inte avfärda nyttan av rutinmässig kolangiografi.

Cecilia Strömberg  
Gastrocentrum kirurgi, Karolinska  
universitetssjukhuset, Huddinge

Khan OA, et al. Br J Surg. Epub 24 nov 2010.  
doi: 10.1002/bjs.7356  
Giger U, et al. Br J Surg. Epub 16 nov 2010.  
doi: 10.1002/bjs.7335