

Snusning under graviditet ökar risken för neonatal apné

autoreferat. Tidigare studier har visat att maternell rökning ökar risken för andningsstörningar och störd kardiorespiratorisk reglering hos det nyfödda barnet. Tobaksrök innehåller nikotin och toxiska förbränningsprodukter. I djurstudier har prenatal nikotinexponering visat på defekt andningsreglering och ökad risk för apné i nyföddhetsperioden.

Om det är nikotinexponering under graviditet som orsakar de skadliga effekter som ses hos barn till rökare borde liknande effekter ses hos barn till snusare. Genom att studera snusning och rökning under graviditet kan man skilja på effekter som orsakas av nikotin (snus) och effekter som orsakas av förbränningsprodukter i tobaksrök. Snus genererar en totalt högre koncentration av nikotin i blod än cigaretter.

I en nationell kohortstudie baserad på data från Medicinska födeleregistret för åren 1999–2006 studerade vi associationen mellan tobaksrök under graviditet och diagnosen apné i nyföddhetsperioden. Av 609 551 levande födda barn i enkelbörd hade 7 599 (1,2 procent) exponerats för snus, 41 391 (6,8 procent) för måttlig cigarettbruk (1–9 cigaretter/dag) och 16 928 (2,8 procent)



Foto: Pontus Lundahl/Scampix

Att använda snus eller andra nikotinersättningspreparat under graviditeten kan inte betraktas som säkra alternativ till rökning.

för mycket cigarettbruk (≥ 10 cigaretter/dag).

Totalt 931 barn hade diagnosen apné i nyföddhetsperioden, enligt WHO:s ICD-10-klassifikation. Apné definieras som andningsuppehåll under minst 20

sekunder, ofta med tonusförlust, cyanos och blekhet.

Barn till mödrar som snusat under graviditeten löpte två gånger högre risk (oddskvot, OR, 1,96; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,30–2,96) att drabbas av apné under nyföddhetsperioden än barn till mödrar som inte använt tobak. Till skillnad från förhållandena vid snusning försvann den förhöjda risken hos barn till rökare helt efter justering för gestationsålder. Detta tyder på att prenatal exponering för snus och tobaksrök påverkar risken för apné på olika sätt: för barn till rökare medieras den ökade risken för apné via ökad risk för prematuritet.

Såväl rökning som användning av snus under graviditet ökar risken för apné under nyföddhetsperioden. Användning av nikotinpreparat som snus eller andra nikotinersättningspreparat under graviditeten kan inte betraktas som säkra alternativ till rökning.

Anna Gunnerbeck

doktorand, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet; ST-läkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Solna

Gunnerbeck A, et al. Pediatrics. 2011;128:503-9.

Erektionsproblem efter prostatacancerbehandling kan förutses

Patienter som behandlas för prostatacancer drabbas inte sällan av erektionsproblem. Nu har amerikanska forskare byggt en modell för att bättre kunna förutsäga vilka patienter med prostatacancer som löper särskilt ökad risk för detta.

Studien presenteras i JAMA och omfattar 1027 män. Samtliga av dessa behandlades till följd av prostatacancer med prostatektomi, radioterapi eller brakyterapi. Två år efter behandlingen fick deltagarna svara på frågor kring livskvalitet samt sexuell och erektil funktion. Det visade sig att 35 procent av patienterna som genomgått prostatektomi (177 av 511) uppgav att de två år efter behandlingen kunde få tillräcklig erektion för att genomföra ett samlag. Motsvarande andel av dem som genomgått radioterapi och brakyterapi var 37

»Nu har amerikanska forskare byggt en modell för att bättre kunna förutsäga vilka patienter med prostatacancer som löper särskilt ökad risk ...«

procent (84 av 229) respektive 43 procent (107 av 247).

Författarna har gjort en statistisk analys av om ett antal olika parametrar före behandlingen kan förutsäga risken att drabbas av erektil dysfunktion efter behandlingen. Man undersökte, vid sidan av typen av behandling, bland annat ålder, PSA-värde då studien påbörjades, BMI och livskvalitet.

Med hjälp av dessa parametrar har man satt samman en modell som statistiskt kan förutsäga i vilken utsträck-

ning patienten löper risk att drabbas av erektil dysfunktion.

Riskspridningen är omfattande mellan olika patienter. I studien anges den vara ned mot 10 procent vad gäller erektil dysfunktion för vissa och upp mot 70 procent för andra. Modellen har därtill validerats i en kohort med patienter som behandlats för prostatacancer där man haft data avseende erektil dysfunktion två år efter behandlingen.

Författarna hoppas att modellen ska kunna användas för att ge bättre och mer skraddarsydd information till patienter om de risker avseende biverkningar de löper vid en given behandling för prostatacancer.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Alemezaffar M, et al. JAMA. 2011;306(11):1205-14.

Intensiv behandling av diabetes skyddar inte mot demens

Att diabetiker löper ökad risk att drabbas av demens är välkänt. I vilken utsträckning man kan skydda den kognitiva kapaciteten genom mycket intensiv diabetesbehandling är däremot inte lika studerat och är den centrala frågeställningen i en studie presenterad i *Lancet Neurology*.

Studien, kallad *Memory in diabetes (MIND)*, har bedrivits vid 52 centra i Nordamerika och omfattar 2 977 typ 2-diabetiker i åldrarna 55–80 år. Genomsnittsåldern uppgick till 62,5 år. Deltagarna hade samtliga ett HbA_{1c} som översteg 7,5 procent vid studiens början. De lottades till två olika behandlingsstrategier: en intensiv med målsättningen att sänka HbA_{1c} under 6,0 procent och en standardbehandling med målvärde mellan 7,0 och 7,9 procent. Den kognitiva förmågan mättes med formuläret *Digit symbol substitution test (DSST)*. Kognitiva mätningar gjordes då studien påbörjades samt efter 20 och 40 månader. En subgrupp på 614 individer genomgick dessutom MR-undersökning av hjärnan med syfte att beräkna hjärnans volym då studien påbörjades. Ytterligare en MR-undersökning av samma individer gjordes efter 40 månader.

Det visade sig att den intensiva behandlingsstrategin inte skyddade mot kognitiv nedsättning, och inga signifikanta skillnader i kognitiv utveckling mätt med DSST-testet mellan grupperna sågs. Däremot noterades att hjärnans volym minskat något mindre under den 40 månader långa perioden i den grupp som fått den intensivare behandlingen. Mortaliteten visade sig dock vara högre i gruppen som behandlats intensivt.

Författarna konstaterar att det innebär att man inte kan förorda den intensiva behandlingen för att skydda hjärnans volym, särskilt inte när man inte noterat några skillnader i kognitiv påverkan mellan grupperna. Den ökade mortaliteten resulterade i att studien fick avbrytas något tidigare än planerat då det inte ansågs etiskt försvarbart att låta patienterna fortsätta med den intensivare behandlingen.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Launer LJ, et al. *Lancet Neurol*. Epub 28 sep 2011.
doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0

Viktigt följa upp följsamhet till hepatit C-behandling

Både den tidiga och den kvarstående virologiska responsen ökar med bättre följsamhet till antiviral terapi vid hepatit C. Följsamheten minskar dock med tiden, särskilt för ribavirin, enligt en studie publicerad i *Annals of Internal Medicine*.

Kombinationen peginterferon och ribavirin är standardbehandling vid kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV). Behandlingen kan eradikera hepatit C-virus, få progressen av leverfibros att avstanna och reducera risken för levercirros. Behandlingsregimen är dock något komplicerad: den kräver ribavirin dagligen och interferon som injektion varje vecka. Data om långsiktig följsamhet till behandlingen är begränsade.

I en retrospektiv kohortstudie undersöktes en grupp av 5076 amerikanska krigsveteraner som samtliga var smittade med hepatit C-virus (av fyra olika genotyper). Följsamhet till behandling beräknades över 12-veckorsintervall, baserat på uthämtningsdata från receptdatabaser från 2003–2006. Detta samkördes med journalutdrag och laboratorieresvar från patienterna.

Utfallen var tidig virologisk respons (en minskning på $\geq 2 \log_{10}$ av HCV-RNA-kopior efter 12 veckors behandling) och kvarstående virologisk respons (HCV-RNA ej detekterbart vid 24 veckor efter behandlingens slut). Eftersom separata recept på läkemedlen utfärdades kunde följsamheten till interferon och ribavirin utvärderas var för sig eller tillsammans.

59 procent av patienterna med genotyp 1 eller 4 uppnådde tidig virologisk respons jämfört med 89 procent av dem med genotyp 2 eller 3. Proportionen av patienter som uppnådde tidig virologisk respons ökade med ökande följsamhet till både interferon- och ribavirinbehandling ($P < 0,001$). Bäst tidig virologisk respons hade de med genotyp 2 eller 3. De som hade 91–100 procents följsamhet uppnådde detta i 90 procent av fallen. I analysen av kvarstående virologisk respons uppnådde patienter med genotyp 1 eller 4 också högre proportion av respons om de hade bättre följsamhet till behandlingarna. Denna effekt kvarstod till vecka 48. Detta gällde inte för dem med genotyp 2 eller 3. Där ökade

inte andelen kvarstående virologisk respons med ökad följsamhet mellan vecka 12 och 24 (antalet patienter var dock litet).

Följsamheten var hög till båda behandlingarna under de första tolv veckorna men minskade under den fortsatta behandlingstiden. Följsamheten till interferonbehandling var bättre under uppföljningstiden, och den kvarstod på runt 90 procent vid 48 veckor (jämfört med 76 procent för ribavirin). Patienter som fick recept på tillväxtfaktorer eller tyreoidemedicinering under uppföljningen hade något högre följsamhet, kanske på grund av att läkarbesöken var fler under tiden.

Författarna understryker vikten av att utvärdera följsamheten kontinuerligt bland hepatit C-smittade patienter, särskilt då nya typer av behandling kan kräva tre doser per dag.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

Lo Re V 3rd, et al. *Ann Intern Med*. 2011;155:353-60.



Foto: SPL/IBL

Behandlingsregimen vid hepatit C är något komplicerad. Den kräver ribavirin dagligen och interferon som injektion varje vecka, och följsamheten till behandlingen tenderar att minska med tiden.

Lovande molekylärbiologiska rön kring hjärtsvikt

I Nature presenterar amerikanska forskare lovande molekylärbiologiska rön kring hjärtsvikt. Studien rör SUMO1 (small ubiquitin-related modifier), ett protein som tycks aktivera och stabilisera ett annat protein, SERCA2a (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase). Kring det sistnämnda proteinet har det skett mycket forskning under det senaste decenniet. SERCA2a är ett enzym av typen ATPas som visats vara centralt för återupptag av kalcium. Minskat uttryck av genen har kopplats till hjärtsvikt. Terapeutiska försök baserade på SERCA2a har gjorts, bland annat med genterapi, som visar att om genen tillförs förbättras den kardiella funktionen hos patienter med hjärtsvikt. Men den positiva effekten tenderar att klinga av efter en tid.

Mot bakgrund av detta har författarna till den nu aktuella studien misstänkt att det finns någon faktor som ligger »uppströms« SERCA2a som påverkar dess funktion och som skulle vara ett potentiellt mål för ett läkemedel eller för genterapi.

Man har efter år av sökande identifierat proteinet SUMO1, som tycks stabilisera och öka aktiviteten hos SERCA2a, vilket visas på kardiomyocyter från både människa och mus. Om uttrycket av SUMO1 sänks blir SERCA2a mindre aktivt och dysfunktionellt. Samtidigt försämras den kardiella funktionen. Även det omvända visas: om SUMO1 överuttrycks, aktiveras SERCA2a. Försök har gjorts på enskilda kardiomyocyter från både människa och mus. Vid dessa resulterade överuttryck av SUMO1 i ökad kontraktilitet hos hjärtmuskelcellen. Dessutom visas att nivåerna av SUMO1-proteinet är låga hos djur med hjärtsvikt.

För att analysera SUMO1:s eventuella terapeutiska roll har proteinet tillförts genom genterapi till möss med hjärtsvikt, varvid djurens kardiella funktion förbättrades. Förbättringen var i samma nivå som när man i tidigare försök tillfört SERCA2a genom genterapi. Ett intressant fynd som indikerar att SUMO1 tycks utöva sin effekt via SERCA2a är att när den sistnämnda reglerades ned hos möss, med kardiell dysfunktion och svikt som följd, så hjälpte det inte med att överuttrycka SUMO1 för att »kompensera« för detta. Svikten kvarstod.

Författarna planerar nu att gå vidare med prekliniska försök på gris. Det fak-

»SERCA2a är ett enzym av typen ATPas som visats vara centralt för återupptag av kalcium. Minskat uttryck av genen har kopplats till hjärtsvikt.«

tum att den aktuella genen SUMO1 tillförs genom genterapi innebär givetvis att metoden, om den så småningom godkänns, bara kan komma en mycket

begränsad patientgrupp till del. För att hitta potentiella läkemedelskandidater som större patientgrupper skulle kunna behandlas med har forskarna utvecklat ett molekylärt screeningstest genom vilket man kan undersöka om olika substanser kan påverka hur pass starkt SUMO1 påverkar SERCAa.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Changwon K, et al. Nature. 2011;477:601-5.
doi:10.1038/nature10407

Samband mellan gallstensoperation och cancer i matstrupen

autoreferat. Gallreflux från tolvfingertarmen till matstrupen kan påverka uppkomsten av adenokarcinom (körtelcancerscancer) i matstrupen, men den vetenskapliga evidensen är begränsad. Efter gallstenskirurgi (då gallblåsan avlägsnas) ökar förekomsten av galla i magsäcken, vilket ökar gallrefluxen till matstrupen. Därför genomfördes en kohortstudie som analyserade risken för adenokarcinom i matstrupen hos gallstensopererade.

Studiens 345 251 gallstensopererade patienter i Sverige under åren 1965–2008 enligt Patientregistret följdes upp i Cancerregistret. Jämförelser gjordes med risken för adenokarcinom i matstrupen i den svenska bakgrundsbefolkningen i motsvarande ålder, kön och kalenderår. Dessutom jämfördes resultaten med risken för skivepitelcancer i matstrupen, som inte är associerad med gallreflux, samt risken för adenokarcinom i matstrupen i en gallstenskohort om 192 960 patienter som inte opererats för gallsten.

De 126 fallen av adenokarcinom i matstrupen i gallstensoperationskohorten var fler än förväntat (29 procents ökad risk jämfört med bakgrundsbefolkningen; SIR 1,29; 95 procents konfidensintervall, KI 1,07–1,53) och risken ökade något med längre tid efter gallstensoperationen. Det fanns ingen överrisk för skivepitelcancer i matstrupen (SIR 0,93; 95 procents KI 0,81–1,08), vilket talar emot att den potentiella störfaktorn rökning förklarar sambandet.

Det fanns ingen överrisk för adenokarcinom i matstrupen hos gallstenspatienter som inte opererats (SIR 0,99; 95



Foto: SPL/IBL

Den gallreflux som kan uppstå efter operation för gallsten tycks öka risken för adenokarcinom i matstrupen.

procents KI 0,71–1,35), vilket talar emot större effekter av övervikt.

Denna stora och befolkningsbaserade studie med upp till 43 års uppföljningstid indikerar ett samband mellan gallstenskirurgi, med den gallreflux som kan uppstå efter operationen, och ökad risk för adenokarcinom i matstrupen. Individens risk är dock bara marginellt förhöjd eftersom denna cancerform är relativt ovanlig, och indikationerna för gallstenskirurgi bör inte påverkas av studien.

Jesper Lagergren
professor, Övre gastrointestinal forskning, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska institutet, Stockholm; Division of Cancer Studies, King's College, London

Lagergren J, Mattsson F. Br J Surg. 2011;98:1133-7.