

Felveckat protein funnet vid alla former av ALS

AVHANDLING. Vid amyotrofisk lateralskleros (ALS) angrips motorneuron i hjärna och ryggmärg, vilket leder till muskelförlamning och död, oftast i respiratorisk insufficiens. I patomorfologiska studier visas att enzymet superoxid-dismutas (SOD1) är felaktigt veckat och bildar aggregat/inklusioner i motorneuronens cytoplasma och cellkärnor.

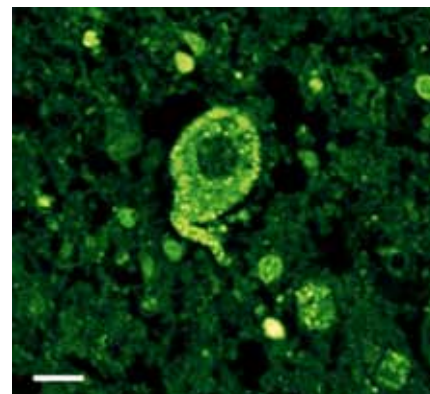
Cirka 250 svenskar insjuknar årligen i ALS. I de flesta fall är insjuknandet sporadiskt utan känd genetisk orsak. I minst tio procent av fallen finns ärftliga orsaker i form av genmutationer. Något botemedel finns inte. Sedan 1993 är det känt att en vanlig orsak till ärftlig ALS är mutationer i det antioxidativa enzymet superoxid-dismutas-1 (SOD1). Mutationerna i SOD1-genen leder till att proteinet får felaktigt veckad struktur och utvecklar en eller flera nya neurotoxiska egenskaper.

Det felveckade SOD1 hos patienter med sporadisk respektive familjär ALS utan SOD1-mutationer har jämförts med ett muterat SOD1 vid en ärftlig form av sjukdomen för att söka svar på frågorna: Är SOD1 involverat i sjukdomsförloppet vid sporadisk och ärftlig ALS utan SOD1-mutationer? Kan icke-muterat men felveckat SOD1 vara neurotoxiskt? Vilka celler i nervvävnaden är engagerade?

Resultaten visar att även hos patienter med sporadisk och ärftlig ALS utan SOD1-mutationer finns felveckat SOD1-protein, som bildar 0,5–3 µm stora aggregat/inklusioner i neuronens cytoplasma, axon och cellkärnor (se Figur). Även i omkringliggande vävnad, astrocyter, oligodendrocyter och mikroglia, ses inklusioner av felveckat SOD1 i cellkärnorna.

Fynden är jämförbara med dem rörande ärftlig ALS, där den specifika SOD1-mutationen D90A studerades. Man fann inklusioner av felveckat SOD1 i neuronerna och utbredda förändringar i hjärnbarken, liknande dem man ser vid frontallobsdemens. Detta tyder på att det vid ALS och frontallobsdemens finns patomorfologiska förändringar i hjärnan som liknar varandra och som kan vara två olika yttringar av samma sjukdomsprocess. Resultaten kunde testas och bekräftas in vivo på transgena möss som överuttrycker humant SOD1-protein. Mössen utvecklade en ALS-liknande sjukdom där aggregat/inklusioner av felveckat SOD1 sågs i nerv- och gliaceller i hjärna och ryggmärg.

Sammantaget visar avhandlingen att felveckning av SOD1 förekommer vid alla former av ALS. Om det är aggregatet i sig och/eller små felveckade förstadier som är giftiga för cellerna återstår att precisera. Orsakerna till ALS är fort-



Konfokalmikroskopisk bild från en patient med sporadisk ALS. Bilden visar ett motorneuron och början av dess axon. Man ser ett stort antal inklusioner av felveckat SOD1. Skalangivare = 20 µm.

farande okända, däremot har flera faktorer och mekanismer föreslagits för patogenesen. Resultaten här visar att SOD1 kan ha generell betydelse för patogenesen vid ALS, antingen genom en direkt toxisk påverkan eller indirekt genom att påverka andra proteiner och mekanismer i cellen. Behandling som angriper det felveckade SOD1 och begränsar dess utbredning skulle kunna vara ett sätt att bromsa/stoppa sjukdomen och vara till gagn för patienter vid alla former av ALS.

Karin Forsberg

AT-läkare, med dr, institutionen för biovetenskap/patologi, Umeå universitet

Forsberg K. Misfolded superoxide dismutase-1 in sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Umeå: Umeå universitet; 2011.

Bra resultat av tidig levertransplantation vid alkoholhepatit

För att levertransplantation ska bli aktuell för patienter som drabbats av svår alkoholhepatit krävs ofta att personen i fråga kan visa att han eller hon kan hålla sig från alkohol under en längre period, ofta sex månader. Men då prognosen för sjukdomen är dålig har många redan hunnit avlida innan perioden är över.

I New England Journal of Medicine presenteras en fransk studie där patienter med svår alkoholhepatit transplanterats snabbt.

De 26 deltagarna kom från sju olika centra och hade svår alkoholhepatit med kraftigt ökad risk att avlida (sk Lille-poäng $\geq 0,45$; medianvärdet för patienterna uppgick till 0,88) om de inte



Levertransplantationens lyckade resultat kan tillskrivas stränghet i valet av patienter.

transplanterades. Det var första gången de drabbats av hepatit och de hade, vid sidan av hepatit, inga andra allvarliga sjukdomar. Samliga hade också genomgått medicinsk behandling för sin hepatit med otillfredsställande effekt. Alla hade därtill bra socialt stöd, med familjemedlemmar som ställde sig bakom transplantationen.

Levertransplantation skedde efter en mediantid på 13 dagar efter att den medicinska behandlingen avslutats på grund av dålig effekt.

Föga förvånande var överlevnaden betydligt bättre hos patienterna som transplanterats än hos patienterna med alkoholhepatit som inte fick transplan-

Ingen ökad kardiovaskulär risk vid behandling för ADHD

Barn och unga som behandlas farmakologiskt för ADHD löper ingen ökad kardiovaskulär risk, enligt en studie i New England Journal of Medicine. Man har med hjälp av registerdata undersökt i vilken utsträckning barn och unga i åldern 2–24 år som behandlas farmakologiskt för ADHD även diagnostiseras med kardiovaskulär sjukdom.

Studien omfattar 1,2 miljoner individer med en genomsnittsålder på 11,1 år. Majoriteten (71 procent) var pojkar. Data är från 1986–2005. Totalt omfattas ca 2,6 miljoner personår, varav 373 667 rör barn och unga som medicineras för ADHD, övriga utgör obehandlade kontroller. Allvarlig kardiovaskulär händelse definierades som stroke, hjärtinfarkt eller död till följd av kardiovaskulär orsak.

Totalt noterades 81 kardiovaskulära händelser (39 strokefall, 9 hjärtinfarkter och 33 avlidna till följd av kardiovaskulär händelse), dvs 3,1 allvarliga händelser per 100 000 personår. Andelen kardiovaskulära händelser var inte signifikant större hos ADHD-behandlade än hos obehandlade jämnåriga. Författarna tittade specifikt på dem som behandlats med metylfenidat, men inte heller i den gruppen noterades fler händelser.

Att helt utesluta en ökad kardiovaskulär risk vid ADHD-medicinering går visserligen inte, understryker författarna men konstaterar att om det faktiskt

tation. För de 26 transplanterade patienterna var överlevnaden efter sex månader 77 procent, vilket ska jämföras med 23 procent för dem som inte transplanterats.

Efter två år var det sex gånger vanligare att en transplanterad patient var vid liv än en icke-transplanterad. Av de transplanterade återföll endast tre i alkoholmissbruk, vilket skedde två till tre år efter ingreppet. De goda resultaten av tidig transplantation måste dock ses mot bakgrund av att författarna var stränga i valet av vilka som transplanterades på så sätt dessa inte hade andra svåra sjukdomar och därtill gott socialt stöd.

I samma nummer av New England Journal of Medicine presenteras dessutom

»Preparat med metylfenidat som verksamma substans ... återfinns på listan över världens mest sålda läkemedel.«

föreligger ökad risk vid ADHD-behandling så är den mycket blygsam.

Användningen av läkemedel vid behandling för ADHD har formligen exploderat under de senaste 10–15 åren. Bara i USA medicineras 2,7 miljoner barn, men även i många europeiska länder, däribland Sverige, behandlas ett stort antal barn. Preparat med metylfenidat som verksamma substans är enorma försäljningssuccéer och återfinns på listan över världens mest sålda läkemedel. Under 2005 såldes ADHD-preparat globalt för ca 2,6 miljarder dollar, detta beräknas ha ökat till 4,3 miljarder dollar under 2012 – en ökning på 75 procent på sju år.

Kardiovaskulär risk till följd av ADHD-medicinering har varit ett uppmärksammat ämne, inte minst i USA. Inflytelserika American Heart Association rekommenderade för ett par år sedan att EKG bör tas på alla unga som påbörjar ADHD-medicinering.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Cooper WO, et al. N Engl J Med. 2011;365:1896–904. doi: 10.1056/NEJMoal110212

en studie där man undersökt patienter med alkoholhepatit som behandlats med medicinering och som inte nått lika långt i sin sjukdom som patienterna i transplantationsstudien.

Resultaten kan sammanfattas med att kombinationen glukokortikoid och acetylcystein (som ges i antioxidativt syfte) gav förbättrad överlevnad jämfört med endast glukokortikoid på en månads sikt.

När det gäller sex månadersöverlevnaden noterades däremot ingen skillnad mellan behandlingarna.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Mathurin P, et al. N Engl J Med. 2011;365:1790–800.

Även begränsat alkoholintag ökar bröstcancerrisken

Även ett begränsat alkoholintag är kopplat till ökad risk för bröstcancer. Riskökningen är dock liten. Detta visar en amerikansk studie i JAMA.

Författarna, verksamma vid Harvarduniversitet i Boston, har tittat på ett material med 105 986 kvinnor. Data för perioden 1980–2008 har använts, och kvinnorna har vid flera tillfällen fått uppge hur mycket alkohol de drack och hur ofta. Materialet omfattar 2,4 miljoner personår. Sammantaget drabbades 7690 kvinnor av invasiv bröstcancer. Det visade sig att 5,0–9,9 g alkohol per dag (motsvarande 3–6 glas vin per vecka) var korrelerat med ökad risk för bröstcancer. Riskökningen var signifikant men ganska liten (15 procent högre risk). Större alkoholintag på minst 30 g per dag, motsvarande ca 3 glas vin per dag, var kopplat till en betydligt större riskökning: ca 50 procent jämfört med absolutister. Riskökningen står sig efter att författarna justerat för andra riskfaktorer.

Författarna undersökte alkoholintag i åldrarna 18–40 år och efter 40 års ålder. Intressant är att även drickande i unga år och i relativt begränsad mängd var kopplat till ökad risk för bröstcancer. En kvinnas alkoholkonsumtion i 20-årsåldern påverkade således hennes risk att decennier senare i livet drabbas av bröstcancer. Sambandet mellan högt alkoholintag och bröstcancer, som bekräftades i denna studie, är välkänt sedan tidigare. Det den aktuella studien tillför är att även ett begränsat alkoholintag, och intag tidigt i livet, är kopplat till ökad risk för bröstcancer. Men riskökningen är blygsam, skriver författarna, och man måste dessutom ha i åtanke att alkohol i måttlig mängd kan ha en kardiovaskulärt skyddande effekt. Vad kopplingen beror på återstår att utreda.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Chen WY, et al. JAMA 2011;306(17):1884–90.



En kvinnas alkoholkonsumtion i 20-årsåldern påverkar risken för bröstcancer senare i livet.

Foto: Colourbox

Vanskligt värdera läkares professionalism

Att bedöma en läkares kliniska förmåga är svårt, och man bör iaktta försiktighet när patienters och kollegors omdömen utvärderas. Det visar en analys i BMJ.

Det brittiska General Medical Council (GMC) har föreslagit att alla kliniker i England bör genomgå en sk revalideringsprocess, där läkares licens att praktisera förnyas, givet att de kan visa att de är kunskapsmässigt uppdaterade och lämpade för yrket. Bland annat har det föreslagits att läkare ska visa sin lämplighet genom att inge ett antal utvärderingar av sin förmåga som gjorts av kollegor och patienter.

I en pilotstudie inbjöds 2 454 färdigutbildade kliniker (non-training grade doctors) att delta, representerande ett brett spann av specialiteter. De 1 065 som deltog (43 procent) fick sedan själva distribuera GMC:s frågeformulär om kompetens och bemötande till 20 valfria kollegor och 45 patienter. Frågorna besvarades på en femgradig skala och gällde t ex om patienten upplevt läkaren som artig, inlyssnande, kompetent och pålitlig. Kollegorna fick svara på frågor om läkares kompetens, förmåga att lära ut, pålitlighet etc.



Foto: Colourbox

Systematiska skillnader som inte var kopplade till individuella egenskaper, t ex utbildning utanför Europa, gav sämre poäng.

I analysen av prediktorer för samlad poäng (högre poäng = bättre omdöme)

framkom att det fanns systematiska skillnader i bedömningen som inte var direkt kopplade till individuella egenskaper. Sämre poäng kunde förutses när läkaren var utbildad utanför Europa, när en lägre andel av patienterna uppgav sig vara vita, när läkaren var psykiater, när färre patienter ansåg sitt besök som viktigt och när patienter inte fick träffa sin vanliga läkare.

Sämre poäng från kollegor kunde förutses t ex när läkaren fått sin examen från ett annat land än Storbritannien eller södra Asien, när läkaren arbetade som psykiater eller allmänläkare och när fler kollegor rapporterade att de endast sällan hade kontakt med läkaren i fråga.

Resultaten pekar på svårigheterna med att be patienter och kollegor bedöma ens förmåga. Det är av största vikt att man är medveten om dessa svårigheter, anser forskarna.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Campbell JL, et al. BMJ. 2011;343:d6212. doi: 10.1136/bmj.d6212

Klart ökad livslängd hos brittiska HIV-patienter

Den förväntade livslängden bland HIV-positiva patienter i Storbritannien har ökat påtagligt, även om den fortfarande är kortare än generellt i befolkningen. Det visar en studie i BMJ.

Dödligheten i HIV har minskat och är (bland välbehandlade patienter) nu jämförbar med dödligheten i kroniska sjukdomar som diabetes och sjukdomar kopplade till storrökning och påtaglig alkoholkonsumtion. Det finns dock begränsad information kring den förväntade livslängden i HIV-positiva grupper.

I en brittisk multicenterstudie granskades 17 661 patienter som samtliga var HIV-positiva, äldre än 16 år och hade påbörjat antiretroviral behandling med åtminstone tre läkemedel mellan åren 1996 och 2008. Samtliga hade CD4-nivåer på mindre än 350 celler/mm³. I denna kohort inhämtades därefter data om dödsfall och vid vilken ålder de skett.

Genom att beräkna dödlighet och faktisk livslängd bland kohortens medlemmar samt extrapolera dessa trender till en hypotetisk kohort kunde den förväntade livslängden hos en HIV-positiv person som startade behandling vid 20 års ålder beräknas.

tade livslängden hos en HIV-positiv person som startade behandling vid 20 års ålder beräknas.

Sammanlagt dog 1 248 av 17 661 patienter under uppföljningstiden. Den förväntade livslängden vid 20 års ålder ökade från 30,0 år under perioden 1996–1999 till 45,8 år under perioden 2006–2008. Detta innebar därmed att (förväntad) ålder vid död steg från 50 år till 65,8 år vid studiens slut. Den förväntade livslängden ökade alltså med över 15 år under studieperioden men var ändå runt 13 år kortare än den generella befolkningens.

»Längst förväntad livslängd sågs bland de HIV-positiva som påbörjat behandling vid CD4-nivåer på 200–350 celler/mm³. De hade 15 år längre beräknad livslängd än de som haft <100 celler/mm³ vid behandlingsstart.«

Längst förväntad livslängd sågs bland de HIV-positiva som påbörjat behandling vid CD4-nivåer på 200–350 celler/mm³. De hade 15 år längre beräknad livslängd än de som haft <100 celler/mm³ vid behandlingsstart.

Man valde att inte inkludera injektionsmissbrukare då deras dödlighet är betydligt högre än den hos andra HIV-positiva patienter, vilket förstås haft stor påverkan på skattningarna av livslängd. Dessutom måste det betonas att resultaten härrör från en hypotetisk modell med flera antaganden och att de inte är generaliserbara till Sverige.

Dock kvarstår den klart ökade livslängden som ett tecken på den positiva utvecklingen inom HIV-behandlingen i Storbritannien. Författarna lägger också särskild vikt vid behovet av tidig behandlingsstart.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

May M, et al. BMJ. 2011;343:d6016. doi: 10.1136/bmj.d6016