

Asymmetrisk tillväxt bakom variationer i mykobakteriers antibiotikakänslighet

Runt 1,5 miljoner dödsfall orsakas varje år runtom i världen av tuberkulos. *Mycobacterium tuberculosis* är därmed ett globalt hälsoproblem, och situationen förvärras av att infektionen kräver långtidsbehandling med antibiotika för att elimineras. Långtidsbehandling anses nödvändig därför att mykobakteriepopulationen är funktionellt heterogen och innehåller celler som i varierande grad är känsliga för antibiotika.

Amerikanska forskare har nu studerat denna hypotes genom att odla bakterier i en särskild kammare, där bakteriell växt kan visualiseras och övervakas. Eftersom den genetiska styrningen av celltillväxt och celledelning är högt konserverad bland mykobakterier användes i studien *M smegmatis*, en nära släkting till *M tuberculosis*, då *M smegmatis* är lättare att studera i experiment och forskarna anser att fynden bör kunna generaliseras till *M tuberculosis*.

Det visade sig finnas en påtaglig heterogenitet i hur en mykobakteriepopulation växer till. Mykobakterierna växer på ett ovanligt, unipolärt sätt, vilket leder till asymmetrisk tillväxt. När cellen sedan delar sig, delar den sig även asymmetriskt och ger upphov till dotterceller som växer i olika takt. I sina experiment visade forskarna vidare att dessa olika grupper av dotterceller svarade olika på samma antibiotikum, vilket tyder på att den asymmetriska delningen snabbt ger upphov till distinkta fysiologiska subgrupper av mykobakterier. De mykobakterier som växte snabbast var exempelvis känsligare (än sina långsamma syskonbakterier) för antibiotika som inhiberar bildning av cellväggar, såsom meropenem och cykloserin. De celler som växte långsammare var däremot mer känsliga för rifampicin, som inhiberar RNA-polymeras.

Om dessa mekanismer fungerar på samma sätt i *M tuberculosis* som i *M smegmatis* kan de bidra till att förklara den höga variabiliteten i utfallet av tuberkulosinfektioner och behandling.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Aldridge BB, et al. *Science*. 2011;335:100-4. doi: 2011/10.1126/science.1216166.

Analys av 100-åringars läkemedelsanvändning

AUTOREFERAT. Läkemedelsanvändningen bland 100-åringar skiljer sig från den bland 80- och 90-åringar, visar en studie från Aging Research Center (Karolinska institutet och Stockholms universitet). Detta kan bero på att sjukligheten ser olika ut i de olika åldersgrupperna eller på skillnader i sjukvårdens behandling av dessa grupper.

Antalet 100-åringar i Sverige har ökat tiofaldigt sedan 1970. 100-åringar räknas i dag i tusental, och vissa uppskattningar gör gällande att runt 50 procent av barnen födda i början av 2000-talet kommer att uppleva sin 100-årsdag. 100-åringar är extrema överlevare. De utgör den sista procenten av sin ursprungliga födelsekohort. Hundraårsstrecket är också en »magisk gräns«, vilket förmodligen påverkar vår syn på dessa individer. Båda dessa faktorer kan tänkas påverka 100-åringars läkemedelsanvändning.

Den aktuella studien visar små skillnader i hur många läkemedel 100-åringar använder jämfört med 80-89- och 90-99-åringar (5-6 läkemedel). Det finns dock åldersskillnader för vilka typer av läkemedel de allra äldsta använder. 100-åringar använder oftare smärtstillande (både lättare smärtstillande och opioider), ångestdämpande och sömnmedel men mer sällan antidepressiva läkemedel. Dessutom verkar inte 100-åringar använda rekommenderade hjärt-kärlläkemedel i samma utsträckning som 80-99-åringar eftersom 100-åringarna oftare får diuretika och mer sällan betablockerare och ACE-hämmare. Studien omfattar ca 94 procent av personer ≥ 100 år i Sverige, vars läkemedelsanvändning har analyserats med hjälp av Läkemedelsregistret.

Tidigare studier har visat att läkemedelsanvändningen ökar med stigande ålder. Vår studie visar dock att den planar ut eller eventuellt avtar hos de allra äldsta. Att 100-åringar använder mer av smärtstillande, ångestdämpande och sömnmedel kan bero på mer smärta, oro, ångest och sömnbesvär med tilltagande ålder, men det skulle också kunna tyda på att läkemedelsbehandlingen får en mer palliativ karaktär när människor passerar den »magiska« 100-årsgränsen. Att 100-åringar dessutom får

antidepressiva i mindre utsträckning än yngre äldre kan tyda på att de i stället behandlas med symtomlindrande ångestdämpande medel och sömnmedel.

Att behandlingen med hjärt-kärl-läkemedel inte följer aktuella riktlinjer bland de äldsta bör undersökas närmare då det är oklart om det beror på skillnader i sjuklighet gentemot yngre åldersgrupper, på otillräcklig uppföljning och omprövning av läkemedelsbehandlingen hos 100-åringar eller på att läkare är mer aktsamma med 100-åringar när det gäller att byta ut fungerande behandlingar som inleddes innan de nya riktlinjerna formulerades.

Att studera 100-åringars läkemedelsanvändning kan ge oss värdefull kunskap om hur vården ser ut för de allra äldsta i befolkningen. Det kan också ha betydelse för yngre ålderskohorter, som sannolikt kommer att uppnå denna höga ålder. Att äldre personer ofta exkluderas från kliniska prövningar är ett generellt problem då de samtidigt konsumerar mest läkemedel av alla åldersgrupper.

Det är föga troligt att en 100-åring skulle ingå i en klinisk prövning av ett läkemedel i dag. Enda sättet att få kunskap om läkemedelsanvändningen i denna extrema åldersgrupp är därför genom observationsstudier.

Jonas Wastesson

doktorand, Aging Research Center, Stockholm

Wastesson JW, et al. *Age Ageing*. Epub 29 nov 2011.



Foto: IBL

100-åringar använder oftare smärtstillande, ångestdämpande och sömnmedel och mer sällan antidepressiva läkemedel. 100-åringar verkar inte heller använda rekommenderade hjärt-kärl-läkemedel i samma utsträckning som 80-99-åringar. 100-åringarna får oftare diuretika och mer sällan betablockerare och ACE-hämmare.

Kombinerade antikroppar gav bra resultat vid HER2-positiv bröstcancer

Överuttryck av HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) förekommer i ungefär vart fjärde fall av bröstcancer. HER-positiv bröstcancer är en aggressiv form av sjukdomen med dålig prognos.

I **New England Journal of Medicine** presenteras en studie i vilken författarna visar att tillägg av en monoklonal antikropp till behandlingen förbättrar prognosen. Preparatet går under namnet pertuzumab och tillhör läkemedelsklassen HER2-dimeriseringshämmare. I den aktuella studien har preparatet använts i kombination med ett annat antikropps-läkemedel, trastuzumab (säljs under namnet Herceptin).

Studien har gjorts i USA och omfattar 808 kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Kvinnorna lottades till två grupper. En kontrollgrupp gavs sedvanlig behandling med antikroppen trastuzumab i kombination med cellgiftsbehandling (docetaxel).

Den andra gruppen gavs i tillägg till detta antikroppen pertuzumab.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad, vilken uppgick till 12,4 månader i kontrollgruppen och 18,5 månader i gruppen som även fått pertuzumab. Som sekundärt effektmått hade författarna valt total överlevnad. Där visar de interimdata som tyder på att kombinationsbehandlingen innebär förlängd överlevnad. Inga stora skillnader i biverkningar noterades mellan de båda grupperna, detta gällde för övrigt även när man tittade specifikt på kardie- eller biverkningar.

Trastuzumab och pertuzumab binder till olika delar av HER2-proteinet,

»Den aktuella studien visar att behandling med bara trastuzumab och cellgifter gav betydligt sämre resultat än kombinationen med pertuzumab.«

som uttrycks på tumörcellernas yta. Det tycks finnas synergier i att kombinera de båda antikropparna.

Den aktuella studien visar att behandling med bara trastuzumab och cellgifter gav betydligt sämre resultat än kombinationen med pertuzumab. Därtill har tidigare studier visat att behandling med bara pertuzumab haft betydligt sämre effekt än då preparaten kombinerats.

Resultaten kommenteras på ledarplats i tidskriften. Flera olika behandlingar, inte bara antikropps-baserade, som riktar mot HER2-proteinet utvecklas för närvarande, och hur man på bästa sätt ska kombinera dessa kommer att vara en stor utmaning. Studien har finansierats av läkemedelsbolaget Roche.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366:109-19.
doi:10.1056/NEJMoa1113216

Kardiovaskulärt motiverat att hjälpa överviktiga barn att banta

Överviktiga barn som går ned i vikt löper inte ökad risk för diabetes och hypertoni i vuxen ålder. Så kan man sammanfatta en studie som presenteras i **New England Journal of Medicine**.

Det rör sig om en metaanalys genomförd av finländska forskare. De har sammanställt fyra studier som totalt omfattar 6 328 individer som följts från barndomen och framåt; den genomsnittliga uppföljningstiden var 23 år. 774 individer uppfyllde kriterierna för övervikt/fetma som barn. Två av tre (65 procent) var feta som vuxna.

Författarna har tittat på om övervikt/fetma i barndomen kan påverka risken för typ 2-diabetes, hypertoni, höga blodfetter och ateroskleros i karotiderna i vuxen ålder. Deltagarna delades in i tre huvudsakliga grupper: en med normalviktiga som barn och vuxna, en med överviktiga som barn men normalviktiga som vuxna och en tredje med överviktiga i såväl barndomen som vuxen ålder. För övervikt/fetma i barndomen har BMI-gränsen varierat beroende på barnets ålder och kön. I vuxen ålder har en BMI-gräns för fetma på >30 använts.



Foto: SPL/IBL

Risken för hypertoni, diabetes och hyperlipidemi normaliseras om man lyckas nå normal vikt i vuxen ålder.

Om man jämför individer med övervikt/fetma både som barn och som vuxna med normalviktiga som barn och som vuxna noterades att överviktiga löpte ökad risk för att drabbas av hypertoni, hyperlipidemi och typ 2-diabetes. När det gäller diabetes var risken ökad med 5,4 gånger (95 procents konfidensintervall 3,4–8,5). För hypertoni var riskökningen 2,7 gånger (2,2–3,3). För-

höjt LDL och lågt HDL var ungefär dubbelt så vanligt, medan förhöjda triglycerider var tre gånger så vanligt. Ateroskleros i karotis (förtjockning av intima-media) var närmare två gånger så vanligt.

Det intressanta var dock att när man tittade på gruppen med övervikt/fetma i barndomen men med normal vikt i vuxen ålder så var risken för hypertoni, diabetes och hyperlipidemi i princip oförändrad jämfört med risken bland individer som var normalviktiga både som barn och som vuxna. Det tycks således högst motiverat att hjälpa överviktiga barn att gå ned i vikt. Lyckas man nå normalvikt i vuxen ålder innebär det att risken för diabetes, hypertoni och hyperlipidemi normaliseras.

Värt att nämna i övrigt är att individer som var normalviktiga som barn men överviktiga i vuxen ålder löpte ökad risk för såväl diabetes som hypertoni och hyperlipidemi.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Juonala M, et al. N Engl J Med. 2011;365:1876-85.

Nya genetiska rön om Angelmans syndrom

Angelmans syndrom är en utvecklingsstörning som omfattar bl.a. epilepsi, hyperaktivitet, ökad värmekänslighet och försämrad balans. Syndromet beskrevs för första gången i mitten av 1960-talet av pediatrikern Harry Angelman och har en prevalens kring 1 på 10 000. Orsaken är genetisk och har lokaliserats till kromosom 15:s långa arm. I de allra flesta fall saknas en bit arvs massa (belägen vid 15q11.2-q13). Det är alltid genetiskt som ärvs från modern som saknas. Anledningen till detta är normalt deletion.

I Nature presenteras en amerikansk studie i vilken man identifierat en ny potentiell behandlingsmekanism. Rönen bygger på att genen UBE3A, som kodar för ett protein med samma namn, finns lokaliserad inom det aktuella området i genomet. Denna gen ärvs av både mamman och pappan, men kopian som kommer från pappan »tystas ned« genom en mekanism kallad genomisk prägling. Författarna har försökt att aktivera den nedtystade genen (från pappan) för att därigenom kompensera för att UBE3A-genen från mamman saknas eller inte fungerar.

Man har screenat ett stort antal ämnen (över 2000) för att identifiera om något kan aktivera UBE3A från pappan. Något otippat fann författarna att topoisomeras-I-hämmare tycks ha denna egenskap. Dessa används normalt inom onkologin och är godkända för behandling vid bl.a. kolorektalcancer. Författarna har behandlat neuron från möss med preparatet, vilket resulterade i aktivering av UBE3A från pappan. Denna aktivering tycktes dessutom kvarstå 12 veckor efter behandling. Mekanismen genom vilken topoisomeras-I-hämmare aktiverar genen är inte klarlagd, men författarna tror att preparatet kan påverka Ube3a-ATS, som i sin tur har en känd roll när det gäller att reglera ned UBE3A från pappan.

Författarna konstaterar att rönen skulle kunna leda till att grundproblemet vid Angelmans syndrom kan behandlas. Som det är nu behandlas bara symtomen (t.ex. med antiepileptika). Rönen är dock extremt prematura, och ännu vet författarna ingenting om eventuella biverkningar av en sådan behandling.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Huang HS, et al. Nature. 2011;481:185-9.
doi: 10.1038/nature10726

Oklarheter kring effekter och biverkningar av oseltamivir

Cochranesamarbetet har analyserat den kliniska evidensen kring influensapreparatet oseltamivir (som säljs under namnet Tamiflu). Efter att ha sammanställt data från både publicerade och opublicerade kliniska studier konstaterar Cochranesamarbetet, som är en oberoende organisation som sammanställer det medicinska kunskapsläget kring olika behandlingar och preparat, att det finns frågetecken kring hur effektivt preparatet är mot influensa kring biverkningar och kring dess grundläggande verkningsmekanism.

Oseltamivir blev känt för allmänheten för ett par år sedan i samband med AH5N1 och kom att hamstras, bland annat av privatpersoner utan några som helst influensasymtom, inför en befärad pandemi. Oseltamivir är en sk. neuraminidashämmare och godkänd för behandling av eller som profylax mot säsongsbunden influensa.

Inför den nu publicerade Cochrane-översikten har man inhämtat uppgifter från ett stort antal kliniska studier. De flesta av dessa har tidigare inte publicerats. Det rör sig i flera fall om omfattande opublicerade material; en opublicerad studie omfattar exempelvis över 1400 individer som behandlats med preparatet.

Flera frågetecken har dykt upp. När det gäller effekten konstaterar man att det visserligen finns evidens för att oseltamivir kortar ned perioden fram till dess att influensasymtomen uppkommer med 21 timmar. Däremot finns det inte stöd i kliniska data för att preparatet minskar antalet patienter som behöver sjukhusvårdas.

Man ställer sig även frågande till studieupplägget i flera studier och tycker till exempel att det finns indikationer på att behandlings- och kontrollgrup-

»Vad som också är anmärkningsvärt är att man i icke-publicerade studier rapporterat biverkningar kopplade till preparatet men att dessa biverkningar inte nämns i den offentliga dokumentationen.«



Foto: SPL/BL

Det finns ett akut behov av oberoende forskning kring oseltamivir, särskilt vad gäller biverkningar, verkningsmekanism och effekter, anser författarna.

per inte alltid varit helt jämförbara. Vad som också är anmärkningsvärt är att man i icke-publicerade studier rapporterat biverkningar kopplade till preparatet men att dessa biverkningar inte nämns i den offentliga dokumentationen.

Författarna konstaterar att det finns ett akut behov av oberoende forskning kring oseltamivir, särskilt vad gäller biverkningar, verkningsmekanism och effekt av preparatet vid sidan av att det kortar tiden fram till dess att symtomen klingar av. Innan studieläget är bättre kartlagt och analyserat måste både regulatoriska myndigheter och forskrivande läkare vara medvetna om att kunskapsläget är osäkert, menar man och tillägger att man begärt in uppgifter från tillverkaren Roche men inte fått tillgång till alla data man begärt att få.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Jefferson T, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (12):CD008965.
doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub2
http://dmsclick.wiley.com/click.asp?p=10839833&m=52145&u=1332945