

## T-cellslymfom – modell för hur retrovirus påverkar arvsmassan

Humant T-cellslymfotropt virus typ I (HTLV-1) är ett retrovirus som orsakar adult T-cellsleukemi (ATL). De maligna cellerna är CD4-positiva T-lymfocyter. Sjukdomen uppkommer 20–50 år efter infektionen, och endast 5 procent av patienterna utvecklar symtom. Vissa fall av mycosis fungoides, ett T-cellslymfom i huden, är även associerade med HTLV-1.

En nyligen publicerad artikel från Israel redovisar tio patienter med mycosis fungoides. Alla är seropositiva och två av dem dessutom PCR-positiva för HTLV-1.

På flera håll i världen studeras för närvarande effekten av HTLV-1 på genomet. Vi vet idag att Tax-onkoproteinet i HTLV-1 påverkar cellen på tre olika sätt.

1. Det interagerar med ett flertal cellulära proteiner, vilket orsakar cellcykeldefekter och defekt DNA-reparation. Så småningom uppkommer mutationer, som kan orsaka sjukdom.

2. Det genererar ökad mängd telomeras. Detta enzym återuppbygger kromosomernas ändar (telomererna), vilket gör cellen mera långlivad. Defekta lymfocyter ansamlas och byts inte ut. Telomeras är förhöjt i de flesta cancerceller.

3. Det muterar tumorsuppressorgenet (p53), som därigenom inaktiveras. Tumorsuppressorproteinet p53 kontrollerar cellproliferationen men skyddar

även cellen mot onkogen transformation och reglerar apoptos. Lymfocyten reparerar efter p53-mutationen genetiskt material ofullständigt och malignifierar.

Endast en liten del av HTLV-1 infekterade lymfocyter vid ATL uppvisar p53-mutation, och dessa är behandlingsresistenta. ATL svarar bra på kombinationsbehandling med zidovudin (Retrovir) och interferon-alfa, men recidiv efter behandlingen är vanligt. Man antar idag att recidiv utgår från denna lilla p53-muterade lymfocytklon.

Tidig PUVA-behandling (psoralen och UVA-ljus) av patienter med mycosis fungoides leder ofta till komplett remission i upp till ett decennium. Teoretiskt kan man anta att patienter med HTLV-1 associerad mycosis fungoides även har en liten, p53-muterad lymfocytpopulation, som efter många år av remission genererar en lymfocytklon med förmåga att åter utveckla sjukdom i analogi med ATL-patienterna.

**Gösta Roupe**

professor, hudkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Shohat M, et al. Human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) in Israeli patients and their family relatives and its transmission to rats. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. Epub 2005 Oct 12.

## Spretigt om värdet av rektopexi

Patienter med rektalprolaps har ofta kolondysmotilitet och dysfunktion i bäckenbotten. Det är dock oklart vilka patogenetiska mekanismer som är förknippade med utveckling av rektalprolaps. I ett flertal studier har man tidigare undersökt anorektal funktion före och efter rektalprolapsoperation för att utröna om operationen i sig medför förändringar i anorektal funktion. Fynden har inte varit entydiga, och denna studie har inriktat sig på att registrera motorisk aktivitet och intraluminalt tryck i vänsterkolon (kolonmanometri) före och efter operation för rektalprolaps.

Studien visar att patienter med rektalprolaps har ökat intraluminalt kolontryck och lägre kontraktill aktivitet i kolon än kontrollpatienter. Rektopexi utan sigmoideumresektion kan reducera intraluminalt kolontryck men inte återställa kontraktill aktivitet i kolon.

Studien är av intresse, eftersom den på ett kvalificerat sätt försöker koppla ko-

lonmotiliteten till utfallet av operationen. Endast 12 patienter är undersökta, och författarna konkluderar att det är dålig korrelation mellan den motoriska kolonaktiviteten, transitstudier av kolon och symtomet obstipation.

Resultatet av mätningarna pekar i flera olika riktningar. Enligt min bedömning kan en orsak vara att etiologin till rektalprolaps är mångfasetterad och inte går att söka endast i förändrad kolonmotilitet.

Tillräckligt stöd för att bedöma om förändringarna i kolonmotilitet är relaterade till rektalprolapsen eller om kolonmotiliteten påverkas signifikant av operationen saknas dock i artikeln.

**Anders Dolk**

professor, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Brown AJ, et al. Prospective study of the effect of retopexy on colonic motility in patients with rectal prolapse. *Br J Surg*. 2005;92:1417-22.

## Lönsamt med implanterbar defibrillator

Profylaktisk behandling med implanterbar defibrillator (ICD) förbättrar överlevnaden hos patienter med hög risk för plötslig hjärtdöd till följd av markant nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion. Kostnaden i samband med ICD-implantation kan vara en tröskel för att tillämpa metoden. En amerikansk forskargrupp har nu visat att primärprofylaktisk ICD-behandling uppfyller gängse kriterier för kostnadseffektivitet.

Analysen baseras på åtta randomiserade studier inom området. ICD-behandling medförde merkostnader på 68 300–101 500 dollar jämfört med en kontrollgrupp. Två studier som inkluderade patienter efter bypass-operation (CABG-patch) eller inom 45 dagar efter hjärtinfarkt (DINAMIT) visade ingen överlevnadsvinst med ICD. I de övriga studierna (MADIT I och II, MUSTT, DEFINITE, COMPANION, SCD-HeFT) förbättrade ICD-behandling överlevnaden signifikant. Hos dessa populationer uppskattade forskarnas analysmodell en vinst på ca 1,40–4,14 levnadsår, eller ca 1,01–2,99 kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) efter implantation av ICD. Detta resulterade i en kostnad av 24 500–50 700 dollar per vunnet levnadsår eller 34 000–70 200 dollar per vunnet QALY.

Kostnaden per vunnet QALY stannade under 100 000 dollar även om analysmodellens olika antaganden varierades inom rimliga gränser. Lägre pris och längre livslängd av ICD påverkade kostnadseffektiviteten gynnsamt. Därtill betonar författarna betydelsen av adekvat patienturval för att säkerställa behandlingens effektivitet och därmed kostnadseffektivitet. Resultaten återspeglar förhållandena i USA; där anslås 27 975 dollar för implantation av en enkammars-ICD.

Samma åtgärd kostar ca 110 000–150 000 kr i Sverige, vilket kan tyda på bättre kostnadseffektivitet. Men även utifrån artikelns kostnadskalkyl förefaller profylaktisk ICD-behandling väsentligen falla inom ramen för vad Socialstyrelsen anser som en kostnadseffektiv behandling (<500 000 kr/QALY, aktuell valutakurs 1:7,87).

**Frieder Braunschweig**

docent, kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Sanders GD, et al. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med*. 2005;353:1471-80.

## SSRI-preparat kan lindra kronisk yrsel och ångest

Trots nya neurovestibulära testmetoder och avancerad bildframställning vilar diagnostiken av patienter som söker för yrsel ofta på anamnes och klinisk undersökning. Genom en adekvat anamnes kan klinikern oftast differentiera mellan symtom som skiljer perifert från centralt orsakad yrsel. Olika balanstest kan sedan användas för att bekräfta eller förkasta den specifika diagnosen.

**Bland olika yrseldiagnoser** kan ett syndrom med kombinationen kronisk subjektiv yrsel och ångest urskiljas. Patienter med detta syndrom beskriver en vag, ospecifik yrsel inuti huvudet och en subjektiv känsla av ostadighet. Som motsats till riktig yrsel eller ataxi kan dessa patienter beskriva en rotationskänsla inuti huvudet samt en känsla av att de svajar när de står still. Symtomen är genomträngande och förvärras typiskt i omgivningar med kraftiga visuella stimuli, som i snabbköp eller i trafiken. Dessa symtom beskrivs ibland som psykogen yrsel trots att nyare forskning visat att psykisk sjukdom lika gärna kan vara en konsekvens av yrsel som dess genes.

**I en serie arbeten** har författarna studerat sambandet mellan yrsel och psykiska sjukdomar. I en kohort omfattande 132 patienter med kronisk yrsel och ångest kunde man urskilja tre huvudtyper av yrsel [1]. Patienter i den otogena gruppen uppvisade tecken på övergående eller bestående neurootologisk sjukdom (t ex akut vestibulärt bortfall, Ménières sjukdom), men de utvecklade bestående yrsel och ångest först efter det att den vestibulära skadan debuterat. Patienter i den psykogena gruppen hade primärt ångest (t ex panikångest) och sökte för uttalad yrsel trots normal vestibulär funktion. Patienterna i den interaktiva gruppen hade föregående ångest (t ex självbegränsande perioder av uttalad oro) men ingen yrsel. De utvecklade kronisk yrsel och exacerberande ångest först efter det att den vestibulära sjukdomen debuterat. Patienterna i den otogena gruppen tenderade att utveckla mindre ångestsymtom, medan de i de psykogena och interaktiva grupperna utvecklade mer uttalad ångest.

Psykiska faktorer spelade en viktig roll i ångestutvecklingen hos alla tre grupperna, oavsett utlösande faktor. I fortsatta studier visade författarna att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)

kunde användas för att lindra såväl ångest som yrselsymtom bland dessa patienter [2, 3]. Emellertid svarade inte alla patienter lika bra på behandlingen. Några blev helt besvärsfria, medan andra endast fick viss symtomlindring och 25 procent tålde inte de doser som krävdes för behandling.

Dessa resultat talar för att SSRI kan ha en betydelsefull plats i behandlingen av patienter med kombinationen yrsel och ångest, men fler studier krävs för att bedöma vilken grupp (otogen, psykogen, interaktiv) som uppvisar bäst behandlingseffekt och vilken grupp som uppvisar störst tolerans för SSRI.

För att studera denna fråga gjordes en prospektiv undersökning av 88 konsekutiva patienter med kombinationen yrsel och ångest [4]. Beroende på deras huvudsymtom och testresultat delades de in i tre grupper – otogen, psykogen och interaktiv.

**Efter omfattande** neurootologisk och psykiatrisk utvärdering behandlades patienterna med SSRI under åtta veckor. Förändringar i upplevd yrsel och ångest värderades därefter med Clinical Global Impressions Improvement Scale. Av de 88 patienter som inkluderades i studien var 58 kvinnor och 30 män. 28 patienter hade otogent utlöst yrsel, 31 uppvisade ett psykogen mönster och 29 ett interaktivt mönster. Patienterna i de otogena och psykogena grupperna uppvisade bättre svar på SSRI-behandling avseende både yrsel och ångest än den interaktiva gruppen ( $P < 0,01$ ). Alla tre grupperna uppvisade likartad tolerans för givet läkemedel.

**Resultaten av** dessa studier visar att SSRI kan vara ett sätt att minska såväl yrsel som ångestsymtom vid kronisk yrsel/ångestsjukdom. I Sverige behandlas yrsel ofta med antiemetika i den akuta fasen, följt av uppvätskning, mobilisering,

**»Serotonin finns i nucleus vestibularis och påverkar svaret av rörelsekänslighet i neurala banor från kärnan via olivus inferior till nodulus och flocculus i cerebellum. Detta kan vara de ställen där SSRI direkt påverkar yrseln.«**

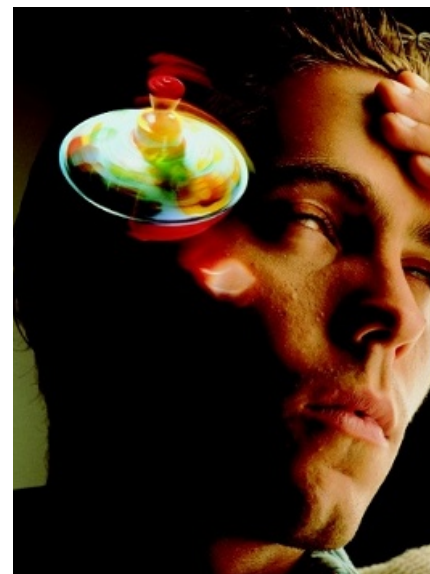


Foto: Science Photo Library

.....  
Patienter med syndromet kronisk yrsel och ångest beskriver en rotationskänsla inuti huvudet och en känsla av att de svajar när de står still. Symtomen kallas ofta psykogen yrsel trots att nyare forskning visat att psykisk sjukdom lika gärna kan vara en konsekvens av yrsel.

sjukgymnastik och i vissa fall vestibulär reposition. Därefter inriktas behandlingen på den bakomliggande sjukdomen. De här refererade studierna tillför ny, intressant information, eftersom SSRI som regel inte används generellt vid yrselbehandling. Serotonin finns i nucleus vestibularis och påverkar svaret av rörelsekänslighet i neurala banor från kärnan via olivus inferior till nodulus och flocculus i cerebellum. Detta kan vara de ställen där SSRI direkt påverkar yrsel.

Det finns emellertid vissa svagheter i studierna. De har utförts utan randomisering och blindning. Dessutom har man inte jämfört resultaten med placebo eller blindat medicinerings. Det vore därför önskvärt att studierna återupprepades på ett fullgott evidensbaserat sätt.

**Gösta Granström**

professor,  
avdelningen för öron-, näs- och hals-  
sjukdomar, Sahlgrenska akademien,  
Göteborgs universitet

1. Staab JP, et al. Which comes first? Psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. *Laryngoscope*. 2003; 113:1714-8.
2. Staab JP, et al. A prospective trial of sertraline for chronic subjective dizziness. *Laryngoscope*. 2004; 114:783-7.
3. Staab JP, et al. Serotonine reuptake inhibitors for dizziness with psychiatric symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:554-60.
4. Staab JP, et al. Chronic dizziness and anxiety. Effects of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131: 675-9.