

Genmodifierade sädeslag – alternativ för patienter med celiaki

Det är mer än 50 år sedan den holländske barnläkaren W K Dicke publicerade sina rön att tarmskadan vid celiaki orsakas av spannmålsproteinet gluten i kosten. Till sammans med möjligheten att ta slemhinnebiopsi från tunntarmen på levande individer var detta ett epokgörande genombrott i celiakiforskningen.

Gluten i vete är en blandning av två slags proteiner, gliadiner och gluteniner, som båda innehåller för celiakipatienter toxiska fragment med hög halt av aminosyror, prolin och glutamin, s k prolaminer. Motsvarande peptider kallas i rågsekaliner, i korn hordeiner och i havre aveniner. Man vet nu att enzymet transglutaminas är autoantigenet vid celiaki och deamidear glutamin till glutaminsyra. Denna förändring medför kraftigt ökad förmåga att binda till HLA-DQ2/8-molekyler, som i sin tur aktiverar CD4-positiva T-celler i tarmslemhinnans lamina propria. De aktiverade lymfocyterna producerar inflammatoriska cytokiner, som orsakar den typiska slemhinneskadan vid celiaki i form av villusatrofi, krypthyperplasi och ökat antal intraepiteliale lymfocyter.

Celiaki är alltså en autoimmun sjukdom, som i likhet med insulinkrävande diabetes mellitus har visat stigande incidens under det senaste decenniet. Man anser att prevalensen av celiaki är ungefär 1/100 i hela västvärlden. Screeningstudier talar för att prevalensen till och med är ännu högre i vissa populationer. Den höga prevalensen beror sannolikt på flera faktorer, t ex ökad medvetenhet om sjukdomen och tillgång till effektiva serologiska screeningtest förutom en reell incidensökning.

Den snabba incidensförändringen talar för att miljöfaktorer är involverade i patogenesen. Den närmast epidemiska ökningen av incidensen av celiaki hos

.....
»Det är lätt att inse att det kan vara problematiskt att alltid vara tvungen att utesluta produkter innehållande våra vanliga sädeslag ur den dagliga kosten. Det finns alltså behov av att förenkla behandlingen.«



Foto: Tim Vernoni/Science Photo Library

Genom genmanipulation kan man framställa vetesorter med minimal mängd av den toxiska gliadinfraktionen.

barn i Sverige under senare delen av 1980-talet illustrerar kostfaktorernas betydelse i sammanhanget. Den gängse och hittills enda effektiva behandlingen vid celiaki är livslång glutenfri diet. Det innebär kost fri från vete, råg och korn. Däremot tål de allra flesta patienter havre, om det är fritt från förorening med vete. Det är lätt att inse att det kan vara problematiskt att alltid vara tvungen att utesluta produkter innehållande våra vanliga sädeslag ur den dagliga kosten. Det finns alltså behov av att förenkla behandlingen.

Redan 1959 visade A C Frazer att enzymatiskt behandlat gluten inte var toxiskt vid celiaki.

Nyligen har publicerats studier som syftar till att reducera toxiciteten hos gluten genom enzymatisk nedbrytning [1, 2]. Resultaten är delvis motsägelsefulla. I

ett annat aktuellt arbete studerades om olika vetesorter är lika toxiska för patienter med celiaki [3]. Man finner att vissa sorter av vete innehåller så liten mängd av den toxiska gliadinfraktionen att de borde kunna tolereras av glutenintoleranta individer. Ett annat alternativ är att med genmanipulation framställa vetesorter med minimal mängd av den toxiska gliadinfraktionen. Genmodifierad föda torde dock möta principiellt motstånd, inte minst i pediatrikpraxis.

Aktuella svenska studier tyder på att tarmmikrober är involverade i patogenesen till celiaki [4] och att bakteriefloren i tarmen hos patienter med celiaki skiljer sig från den hos friska kontroller [5]. Detta öppnar nya möjligheter till att behandla celiaki, t ex att med probiotika påverka tarmfloran. Obehandlad eller bristfälligt behandlad celiaki medför risk för komplikationer, vissa potentiellt mycket allvarliga. Ett stort problem är att speciellt kvinnor med celiaki har sämre livskvalitet än jämnåriga kvinnor utan celiaki. Sannolikt kommer behandlingen vid celiaki under överskådlig framtid att som tidigare bygga på glutenfri kost.

Om några av metoderna att minimera glutenproteinets toxicitet visar sig praktiskt genomförbara vore mycket vunnit när det gäller att förenkla behandlingen och höja livskvaliteten för barn och vuxna med celiaki. Kanske forskningen kan leda till kunskap som ger möjlighet att även förebygga sjukdomen.

Lars Stenhammar

överläkare, barn- och ungdomskliniken

Lotta Högberg

överläkare, barn- och ungdomskliniken,

Claes Hallert

överläkare, medicinkliniken; alla vid

Vrinnevisjukhuset, Norrköping

1. Matysiak-Budnik T, et al. Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;129:786-96.

2. Cornell H, et al. Enzyme therapy for management of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40:1304-12.

3. Spaenij-Dekking L, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology*. 2005;129:797-806.

4. Forsberg G, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:894-904.

5. Tjellström B, et al. Gut microflora associated characteristics in children with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2784-8.

Barn med neurologisk sjukdom bör vaccineras mot influensa

JAMA Det har länge varit känt att flera kroniska sjukdomar utgör en risk för luftvägskomplikationer vid insjuknande i influensa, och tidigare rekommendationer för vaccination har inkluderat astma, kronisk lungsjukdom, hjärtsjukdom, immunsuppression, hemoglobinopati, kronisk njursjukdom, metabola och endokrina tillstånd, långtidsanvändning av salicylater samt graviditet.

Keren och medarbetare visar nu i en retrospektiv studie, omfattande 745 barn sjukhusvårdade för samhällsförvärd influensa (laboratorieverifierad influensa A eller B) under åren 2000–2004, att risken för att utveckla andningssvikt med behov av respiratorvård var högre för barn med neurologiska eller neuromuskulära sjukdomar än för någon av de tidigare identifierade riskgrupperna [1].

Risken att utveckla andningssvikt vid neurologiska eller neuromuskulära sjukdomar var 12 procent, jämfört med 9 procent vid kronisk lungsjukdom och 8 procent vid kronisk hjärtsjukdom. Vid två andra tillstånd med misstänkt risk för komplikationer, prematuritet och gastroesofageal reflux, kunde däremot ingen ökad förekomst av andningssvikt noteras. Författarna konkluderar att resulta-

.....
»... att inkludera neurologiska och neuromuskulära sjukdomar bland de kroniska tillstånd hos barn som motiverar årlig vaccination mot influensa.«

ten stöder nya reviderade riktlinjer från ACIP (Advisory Committee on Immunization Practice) att inkludera neurologiska och neuromuskulära sjukdomar bland de kroniska tillstånd hos barn som motiverar årlig vaccination mot influensa [MMWR Recomm Rep. 2005; 54:1-40]. I Keren's studie vid Children's Hospital i Philadelphia, USA, utgjorde denna grupp 12 procent av barnen som sjukhusvårdades för influensa och inkluderade CNS-sjukdomar (dominerade av cerebral pares och hydrocefalus), neuromuskulära sjukdomar och epilepsi.

Multivariat analys visade att krampsjukdom i sig inte var kopplad till ökad risk för andningssvikt, vilket talar för att riskökningen vid neurologiska och neuromuskulära tillstånd orsakas av nedsatt bröstkorgsfunktion, i sin tur orsakad av nedsatt muskeltonus, svaghet, orörlighet och därav följande svårigheter att hantera sekret.

En möjlig svaghet i studien är att barn med neurologiska och neuromuskulära sjukdomar kan ha vaccinerats mot influensa i lägre omfattning än övriga riskgrupper och därmed fått ett sämre skydd mot komplikationer. Även med det i beaktande visar den dock övertygande på behovet av att inkludera denna grupp bland risktillstånd där vaccination mot influensa rekommenderas.

Thomas Sejersen

docent, neuropediatrika avdelningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Keren R, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. JAMA. 2005; 294:2188-94.

Litet intresse för egenvård bland astmapatienter

Orsaken till att den aktuella studien genomförts är astmapatienters låga deltagande i egenvårdsutbildningar. Författarna anser att tidigare forskning, som sökt förklaringar till detta, främst fokuserat på demografiska och kliniska faktorer. Syftet med studien var att öka förståelsen för vad patienternas tankar om utbildningen har för betydelse för deras deltagande. Data till studien samlades in genom intervjuer och olika frågeformulär, som inkluderade uppgifter om attityder, social påverkan och egna hinder.

Resultatet visade att patienter med hög utbildningsnivå var mera benägna att delta i egenvårdsutbildning. Dessutom hade egen nytta, press från närstående, upplevda hinder och symptom betydelse för viljan att medverka. Författarnas konklusion är att det vid rekrytering till egenvårdsutbildningar är viktigt att betona patientens personliga nytta, låta anhöriga vara delaktiga och ta hänsyn till strukturella hinder som kan påverka möjligheten att delta.

Sedan tidigare är det känt att högt utbildade tar till sig kunskap om sin sjukdom och dess behandling i högre grad än lågutbildade, vilket också framkommer i denna studie. Patientens utbildningsnivå är dock en faktor som vården inte kan påverka. Därför är det viktigt att hitta faktorer som ökar viljan att delta i egenvårdsutbildning.

Studien visar att egen nytta, delaktighet och påtryckningar från anhöriga ökar benägenheten att delta. Signifikansvärdet för symptomvariabeln vid den första logistiska regressionen var $P < 0,05$. Vid den andra, där ytterligare variabler lagts till (attityd, social påverkan, egna hinder), förändras bilden, dvs ingen signifikans fanns avseende symptom. Detta gör att det är osäkert om resultatet kan tolkas som att astmasymtom har relevant betydelse för deltagandet även om författarna menar så.



Foto: Science Photo Library

Personlig nytta kan motivera astmatiker för egenvård.

Malou Lindberg

med dr, FoU-enheten, Närsjukvården i Östergötland, Linköping

Lemaigre V, et al. Understanding participation in an asthma self-management program. Chest. 2005; 128:3133-9.

42 nummer per år.

Ring vår annonsavdelning, 08-790 35 30, och boka utrymme i Läkartidningen.

Utmanande saklig **Läkartidningen**

Patienter med svåra skallskador bör snarast föras till neurointensivvårdsavdelning

THE LANCET Svåra skallskador (RLS 4–8, GCS 3–8) är förenade med höga mortalitets- och morbiditetsiffror. Den medicinska utvecklingen av framför allt icke-kirurgisk behandling och högspecialiserade neurointensivvårdsavdelningar (NIVA), med nära tillgång till neurokirurgi, har medverkat till att förbättra prognosen hos patienter med sådana skador.

Nyligen publicerades en artikel i Lancet där man undersökt trender i överlevnad hos traumapatienter med eller utan skallskada i England och Wales åren 1989–2003. Studien visar att traumapatienter hade tio gånger ökad mortalitet om även signifikant skallskada fanns (patologisk DT skalle eller kliniska tecken på skallbasfraktur). Författarna hävdar att vården av traumapatienter har förbättrats fram till 1994 men därefter stagnerat. Man hänvisar till bristande ut-

veckling och förbättring i vården av patienter med svår skallskada (framför allt misslyckanden i terapeutiska kliniska försök), trots att vård på NIVA har visats ge bättre överlevnad. Man konstaterade att bara 53 procent av patienter med svår skallskada överfördes till klinik med möjlighet till neurointensivvård och neurokirurgi.

Studien visar klart ökad mortalitet för patienter med svåra skallskador som inte överförs till NIVA, oavsett om skadan har varit av neurokirurgisk karaktär eller inte. Sekundärt identifierades 6 921 patienter (ålder 16–65 år) med svår skallskada åren 1996–2003. Av 4 616 patienter (67 procent) med svår skallskada som vårdades vid neurokirurgiskt center avled 35 procent, jämfört med 61 procent av de 2 305 patienter (33 procent) som vårdades vid ett icke-neurokirurgiskt cen-

ter. Således var mortaliteten 26 procent högre hos patienter vårdade vid ett icke-neurokirurgiskt center.

Med hänvisning till denna studie och våra egna erfarenheter kan man dra följande slutsats i ett svenskt perspektiv: Patienter med svåra skallskador bör snarast föras till sjukhus med NIVA och neurokirurgisk kompetens, efter konsultation av neurokirurg.

Det finns behov av nya terapeutiska behandlingar för patienter med svår skallskada, framför allt med inriktning på att förhindra/begränsa sekundära hjärnskador.

Bertil Romner

docent, neurokirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Patel HC, et al. Trends in head injury outcome from 1989 to 2003 and the effect of neurosurgical care: an observational study. Lancet. 2005;366:1538-44.

Intensivt stöd – av professionell behandlare – kan förebygga postpartumdepression

Postpartumdepression drabbar cirka 13 procent av alla nyblivna mödrar. Det är en åkomma som inte bara drabbar den enskilda kvinnan utan även påverkar det lilla barnet och familjrelationen. Postpartumdepression varierar i svårighetsgrad. Orsaken är fortfarande oklar.

Epidemiologiska studier och metaanalyser talar dock för att depressionen beror på en kombination av flera psykosociala och biologiska riskfaktorer. Flera behandlingsstrategier för att förebygga postpartumdepression har utvecklats.

C L Dennis har genomfört en systematisk översikt av 15 publicerade, randomiserade och kontrollerade interventionsstudier med totalt 7 697 kvinnor. Syftet var att utvärdera den övergripande effekten av dessa samt att identifiera vilka enskilda behandlingskaraktäristika som är mest lovande. Författaren fann ingen övergripande signifikant effekt av preventiv intervention (15 studier, relativ

risk, RR, 0,81; 95 procents konfidensintervall, CI, 0,65–1,02). Den enda typ av intervention som uppvisade en preventiv effekt var utökat psykosocialt stöd givet av utbildad sjukvårdspersonal post partum (RR 0,68, CI 0,55–0,84). Dennis fann också att intervention med endast en postpartumkomponent var mer effektiv än interventioner som inkluderade även en antenatal komponent.

Individualiserad intervention (RR

0,76; CI 0,59–1,00) var mer effektiv än gruppbehandlingar (RR 1,03; CI 0,65–1,63). Avslutningsvis konkluderar författaren att intensivt stöd givet av en professionell behandlare post partum är den mest lovande interventionen. Resultaten av metaanalysen återfinns i sin helhet i Cochrane Library.

Denna översikt belyser vikten av att inte okritiskt starta olika typer av interventionsprogram för gravida kvinnor som löper ökad risk att utveckla postpartumdepression. Mödravårdens bör i stället ägna kraft åt att identifiera gravida i riskzonen för att utveckla postpartumdepression samt utarbeta fungerande rutiner för ett effektivt psykosocialt stöd post partum. Detta kan ske exempelvis genom stödjande samtal baserade på kognitiv beteendeterapi och givna redan under de första veckorna efter förlossningen.

Gunilla Sydsjö

leg psykoterapeut

Ann Josefsson

överläkare; båda vid kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Dennis CL. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: systematic review. BMJ. 2005;331:15-8.

.....
»... att inte okritiskt starta olika typer av interventionsprogram för gravida kvinnor som löper risk att utveckla postpartumdepression.«



Foto: Chris Knapton/Science Photo Library

Mödravården bör ägna kraft åt att identifiera vilka gravida kvinnor som är i riskzonen och skapa bra rutiner för psykosocialt stöd.