

# Kinesisk medicin möter systembiologi

De kunskapsbanker som skapats efter framför allt kartläggningen av människans genom har skapat förutsättningar för en mer holistisk inriktning för diagnostik och behandling inom västerländsk medicin. Möjligheten till en mer personlig medicinering diskuteras.

En ny metodik, systembiologi, har vuxit fram och innebär ett samordnat sätt att studera biologiska system genom att mäta och integrera genetiska, proteomiska och metaboliska data. Den nya teknikens förmåga att analysera komplexa system har väckt förhoppningar om en legitimering av en tidigare svår-förklarlig behandlingsform, traditionell kinesisk medicin (TCM). Den senaste tiden har Natures tidskrifter gett utrymme åt att beskriva tillståndet och utvecklingen inom medicinen i Kina. I en serie artiklar beskriver Jane Qiu förhoppningarna om systembiologins roll i spridandet av den i våra ögon alternativa behandlingsformen [1-3].

**Allt smälta samman** två världar är problematiskt. Den västerländska medicinens vetenskapsgrund har svårt att med tidigare använda metoder och synsätt förklara och undersöka TCM, som har en starkt holistisk syn på en individs funktion och dysfunktion. Västerländsk medicinsk forskning bygger på randomiserade, kontrollerade studier. Farmaceutisk forskning har ofta varit utformad för att kartlägga och påverka enskilda faktorer. Ett sådant reduktionistiskt synsätt fungerar dåligt för att förklara österländsk medicin, och relativt få studier som visar nyttan av TCM finns publicerade utanför Kina.

Användning av systembiologisk metodik i undersökningen av TCM förutspås kunna vara det angreppssättet som ska överlappa den kulturella skillnaden och ge västerländsk acceptans. Inom TCM är varje individ unik, varje behandling individualiserad, och medicamenterna innehåller flera olika komponenter. Systembiologins metodik har precis den typen av utgångspunkt med analys av ett flertal skilda komponenter.

**I sökandet efter** nya preparat sneglar västvärldens läkemedelsföretag allt oftare på traditionella behandlingsmetoder. Samtidigt hittar allt fler patienter alternativa terapiformer. TCM är en av de äldsta, fortfarande utövade hälsofrämjande traditionerna och har spridit sig till andra etniska grupper globalt. Läkekonsten har mer än 3 000 år gamla



Foto: SPL/IBL

**I traditionell kinesisk medicin är varje individ unik, varje behandling individualiserad, och medicamenterna innehåller flera olika komponenter. Systembiologins metodik har precis den typen av utgångspunkt med analys av flera olika komponenter. Bilden: Kinesiska örtläkemedel.**

anor, och riktlinjerna för dagens utövande form av läran har följts i mer än två millennier.

Samtidigt som jakten på nya aktiva substanser pågår bland läkemedelsföretagen vill Kina in på den medicinska marknaden. Nyligen har den kinesiska regeringen deklarerat att den traditionella medicinen ska moderniseras, och dess verkan ska beläggas vetenskapligt. Målet är export: en globalisering av TCM till år 2020. Till skillnad från tidigare satsningars ensidiga jakt på isolerade aktiva substanser ska nyttan av flera olika behandlingssätt nu klarläggas.

**Läkemedel i västerländsk** medicin verkar genom att antingen motverka patologiska mål eller antagonisera patogena faktorer. TCM inriktar sig i stället på kroppens specifika reaktioner på sjukdomsalstrande faktorer, och terapin strävar efter att korrigera rubbningar. Behandlingen tänks förlita sig till kroppens självreglerande förmåga och fokuserar på bibehållandet av hälsa.

Olika synliga kroppsliga svar på sjukdom manifesteras i skilda »mönster« eller »syndrom«, som kallas Zheng. Zheng är alltså en sammanfattning av ett specifikt tillstånd. Helt skilda sjukdomar kan

ge upphov till identiska mönster, som behandlas med samma terapi. På samma sätt kan en specifik sjukdom manifesteras sig i flera olika Zheng, med olikartad medicinering som följd. Variationerna av Zheng, med skilda terapiformer, är en av de viktigaste orsakerna till svårigheterna med att utföra randomiserade, kontrollerade studier.

**Ytterligare en faktor** som försvårar vår förståelse av TCM är att basen för läkekonsten vilar på uråldrig kinesisk filosofi. Stor betydelse har t ex läran om yin-yang, energibalans, och qi, livsenergin, vars teori är att sjukdom handlar om blockeringar i energikanaler. Central är också läran om de fem elementen, trä, eld, jord, metall och vatten, där människans kropp och sjukdomar delas in enligt sin karakteristik.

Behandlingarna bygger bl a på mediciner från växt- och djurriket. Akupunktur och moxibustion, dvs örtbränning på eller nära kroppen, förekommer också. Örtmedicinerna spelar en central roll, och varje behandling är helt individuell. I varje örtblandning kan upp till ett 50-tal arter ingå, och de ges i ett flertal brygder där varje ingrediens ska ge största nytta och även kunna motverka biverkningar av andra komponenter. Synergism och kompabilitet är devisen för de olika mixturerna, som ges samtidigt.

Vilka substanser i örtmedicinerna som är verksamma och vilken verkningsmekanism de har är, ur västerländsk synvinkel, i stort sett okänt. Dessutom saknas en övergripande kontroll av produktionen för många mediciner, och en örts växtplats gör att innehållet kan variera. Till och med faktorer som skördebetingelser kan förändra sammansättningen [4].

**I sökandet efter** läkemedelskandidater från kinesiska örtmediciner har läkemedelsbranschen, på samma sätt som man tidigare gjort i naturen, letat på ett reduktionistiskt sätt efter bioaktiva ämnen. I jakten på enskilda verksamma molekyler förloras i regel effekten av en tänkbar synergism mellan olika ämnen som kan ingå en traditionell medicinblandning. Systembiologi kan vara ett sätt att befästa just sådana samband. På samma sätt skulle effekter av eventuella prekursorer, som får sin effekt först efter metabolisering i kroppen, kunna hittas.

**Synen på TCM** i Kina är kluven. Västerländsk medicin har utövats en lång tid, ➔

## Kalcium skyddar mot frakturer

Tillskott av kalcium och D-vitamin skyddar individer över 50 års ålder mot frakturer. Det visar en av de största sammanslagningar av studier som utförts inom området och som presenteras i Lancet. Det rör sig om en metaanalys av 29 randomiserade studier, som sammanlagt omfattar närmare 64 000 individer över 50 år.

Dessa behandlades med kalciumtillskott och i vissa fall även tillskott av D-vitamin under 3,5 år i genomsnitt. De följdes avseende förekomst av frakturer och benets mineraliseringsgrad. 17 av studierna hade fraktur (alla typer av frakturer) som effektmått. Dessa studier omfattade totalt drygt 52 000 personer.

De visar sammantaget att tillskott av kalcium, med eller utan kombination med D-vitamin, minskade den sammanlagda frakturrisken med 12 procent. Att patienterna är noga med att ta sina tillskott är avgörande. I de studier som hade högst grad av ordinationsföljsamhet var riskminskningen än högre: 24 procent. Riskminskningen var också högre hos äldre individer. Ska man få en ordenlig preventiv effekt av tillskotten krävs höga



Foto: SPL/IBL

Kalciumpreparat är överlag billigare än osteoporospreparat och skyddar effektivt mot frakturer.

doser, minst 1,2 g kalcium och 800 IE D-vitamin per dag, då individer som åt doser som uppgick eller översteg dessa nivåer hade bäst skydd mot frakturer.

Det finns idag en uppsjö av kalcium- och D-vitamintillskott tillgängliga på marknaden. Författarna konstaterar att många av dessa inte når upp till tillräcklig dos (alltså understiger 1,2 g kalcium och 800 IE D-vitamin). Preparaten är överlag billiga, och det låga priset ska sättas i relation såväl till andra dyrare osteoporoskyddande preparat som till vårdkostnader förknippade med att behandla frakturer.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2007;370:657-66.

## Tamoxifen prövas mot mani

Cancerpreparatet tamoxifen prövas mot bipolär sjukdom i manisk fas. Det visar en studie presenterad i Bipolar Disorders. Tamoxifen är som bekant verksamt mot bröstcancer genom att blockera östrogenreceptorer, men det har också en annan effekt: Det inhiberar proteinkinas C, ett enzym som bl a påverkar hur excitable neuron är och som visat sig vara uppreglerat hos människor med bipolär sjukdom. Tamoxifen passerar blod-hjärnbarriären, vilket gör preparatet till en tänkbar läkemedelskandidat mot bipolär sjukdom. Forskare från USA prövade medlet på en mindre grupp patienter inlagda för vård på grund av mani. Patienterna, i genomsnitt är 35 år gamla,

fick tamoxifen (8 personer) eller placebo (8 personer) under tre veckor. I tamoxifengruppen svarade drygt hälften (5) på behandlingen, med signifikant lindring av de maniska symtomen. I placebogruppen noterades liknande symtomlindring endast hos en (1) individ.

Studien är liten, och resultaten måste givetvis verifieras i större undersökningar. Därtill bör försök göras med rena blockerare av proteinkinas C, som inte påverkar östrogen, skriver författarna. Vad som också ska noteras är att en potent bensodiazepin, lorazepam, gavs till fyra av tamoxifenpatienterna och sex av placebo-patienterna vid sidan av behandlingen med tamoxifen/placebo. Det finns

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Science. 2007;317:1154-5.

således en möjlighet att den symtomlindrande effekten kan bero på behandling med lorazepam och inte är en effekt av tamoxifen.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

Bipolar Disorders . 2007;9(6):561-70.

och båda systemen existerar hand i hand. Men stora delar av befolkningen har varken fysisk eller ekonomisk tillgång till västerländsk medicin utan förlitar sig helt på TCM.

Landets skeptiker hävdar att den traditionella medicinen inte har ett berättigande, då den är fylld av pseudovetenskap och mysticism. Samma tvivel uttrycks på ledarplats i Nature, där även förhoppningar om systembiologins klar-

görande roll för TCM ifrågasätts [5]. Alla konstruktiva angreppssätt för att utvinna nytta ur traditionella läkekonster välkomnas, men metodiken är ännu i sin linda, och pseudovetenskapen i den kinesiska medicinen anses ta för stor plats.

**Jonas Sandstedt**

med dr  
jonas.sandstedt@lakartidningen.se

1. Qiu J. »Back to the future« for Chinese herbal medicines. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:506-7.

2. Qiu J. A culture in the balance. Nature. 2007;448:126-8.

3. Qiu J. China plans to modernize traditional medicine. Nature. 2007;446:590-1.

4. Wang M, Lamers RJ, Korthout HA, van Nesselrooij JH, Witkamp RF, van der Heijden R, et al. Metabolomics in the context of systems biology: bridging traditional Chinese medicine and molecular pharmacology. Phytother Res. 2005;(19)3:173-82.

5. Hard to swallow [review]. Nature. 2007;448:105-6.

Se också sidorna 3036, 3037, 3042 i detta nummer.

## Central blodtrycksmätning ny metod för att värdera kardiovaskulär risk

Förhöjt blodtryck, mätt i a brachialis, är en riskfaktor för kranskärslssjukdom, stroke och total mortalitet. Teoretiskt tilltalande vore att i stället mäta blodtrycket i aorta, nära de organ som skadas av förhöjt blodtryck. Med hjälp av applikationstonometri kan blodtrycket i aorta skattas helt icke-invasivt: Med hjälp av en tryckkänslig sensor som appliceras över en perifer artär, t ex a radialis, erhålls en grafisk presentation av den perifera pulsvågen. Med en matematisk transferfunktion kan motsvarande tryckkurva i aorta approximeras, och utifrån den centrala tryckkurvas form kan det centrala blodtrycket beräknas.

Hittills har det dock saknats större studier av hur det centrala blodtrycket predicerar kliniska händelser. Denna fråga har belysts i den amerikanska Strong Heart Study. 3 520 frivilliga försökspersoner undersöktes med bl a central blodtrycksmätning. Det centrala blodtrycket korrelerade signifikant bättre med flera kardiovaskulära surrogatvariabler, bl a intima-mediatjockleken och antalet aterosklerotiska plack i karotiderna, än vad det konventionellt uppmätta blodtrycket gjorde.

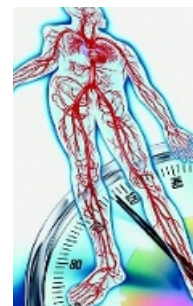
Vidare följdes de 2 403 försökspersoner som bedömts som kliniskt hjärtfriska vid studiestarten. Genomsnittlig uppföljningstid var 4,8 år. 67 letala och 252 icke-letala kardiovaskulära händelser (kranskärslssjukdom, stroke, hjärtsvikt,

plötslig död eller annan kardiovaskulär död) dokumenterades. Risken att drabbas av någon av ovanstående händelser ökade signifikant både med stigande centralt systoliskt blodtryck (hazardkvot, HR, för 10 mm Hg högre tryck: 1,07; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,01–1,14) och med stigande centralt pulstryck (HR för 10 mm Hg högre tryck: 1,15; 95 procents CI 1,07–1,24).

**Som förväntat** noterades även en signifikant ökad risk för kardiovaskulära händelser vid stigande konventionellt uppmätt systoliskt blodtryck (HR för 10 mm Hg högre tryck: 1,08; 95 procents CI 1,02–1,14) och pulstryck (HR för 10 mm Hg högre tryck: 1,10; 95 procents CI 1,03–1,18). Analyserna hade korrigerats för traditionella riskfaktorer.

Skillnaderna i hazard-kvot mellan de två mätmetoderna är som synes inte stor. Intressant är dock att när det centrala pulstrycket analyserades i samma modell som det konventionella blodtrycket upphörde det konventionella blodtrycket att signifikant influera risken för kardiovaskulära händelser. Detta kan tolkas som att det centrala pulstrycket är mer informativt än det konventionella pulstrycket.

Vi vet sedan tidigare att i den randomiserade CAFE-studien sänkte amlodipinbaserad antihypertensiv behandling det centrala blodtrycket mer effektivt än



Centralt mätt blodtryck är en signifikant prediktor för kliniskt relevanta händelser. Nästa fråga att besvara är om blodtryckssänkande behandling kan titreras ut bättre från centralt mätt blodtryck än från konventionellt.

Foto: SPL/IBL

atenololbaserad behandling, trots att de bägge läkemedelsregimerna sänkte det konventionellt uppmätta blodtrycket lika mycket [Circulation 2006;113:1213–25]. Strong Heart Study visar nu att centralt blodtryck är en signifikant prediktor för kliniskt relevanta händelser.

Nästa intressanta fråga att besvara blir om blodtryckssänkande läkemedelsbehandling som titreras utifrån centralt blodtryck förebygger kardiovaskulär sjuklighet och död mer effektivt än när samma läkemedelsregim titreras utifrån konventionellt uppmätt blodtryck. Det skulle vara önskvärt att denna frågeställning testades inom ramen för en randomiserad studie.

**Magnus Wijkman**

ST-läkare, medicinkliniken, Vrinnevisjukhuset, Norrköping

Roman MJ, et al. Central blood pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure. The Strong Heart Study. Hypertension. 2007;50:197–203.

Se också sidan 3028 i detta nummer.

## TBE-virus funnet hos flyttande fästingar

TBE, eller fästingburen hjärninflammation, är vissa år en vanlig infektion i Ryssland, Baltikum och vissa centraleuropeiska länder. I Sverige insjuknar ca 100 personer varje år, varav de flesta i kust- eller Mälarnära områden i Uppland, Stockholm och Sörmland.

**Under de senaste åren** har TBE diagnostiserats från nya områden, bl a kring Vättern och Vänern. Förutom ökad medial uppmärksamhet kan en förklaring till spridningen av TBE-virusinfekterade fästingar vara att de följer med flyttande fåglar. Vid Ottenby fågelstation på Öland insamlades 1 155 fästingar från flyttfåglar. Fästingarna analyserades på Smittskyddsinstitutet i Solna avseende förekomst av TBE-virus.

I fyra av de insamlade I ricinus-fästingarna hittades TBE-virus med hjälp



Foto: Johan Steedt

Rödstart är en av flera flyttfågelarter som bär TBE-virusmittade fästingar. Detta kan förklara spridning av TBE till nya områden.

av PCR. Analys av ringmärkningsåterfynd av de fågelarter som bär infekterade fästingar (trädpiplärka, taltrast, rödhake och rödstjärt) visade på ett öst-

ligt ursprung inkluderande Finland och Baltikum. Eftersom fästingen sitter fast upp till en vecka när den suger blod kan bärarfågeln flyga en längre sträcka och därmed sprida infekterade fästingar till nya lokaler. Möjligen kan utbredningen och den fläckvisa ökningen av TBE i Sverige förklaras av att flyttfåglar transporterar TBE-virusinfekterade fästingar till nya områden.

**Jonas Waldenström**

forskarassistent, sektionen för zoonotisk ekologi och epidemiologi, Höskolan i Kalmar

**Björn Olsen**

professor, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Waldenström J, et al. Migrating birds and tickborne encephalitis virus. Emerg Infect Dis. 2007;13:1215–8.



## Sjukgymnastik bra efter knäplastik

**BMJ** Patienter som genomgår knäplastik till följd av osteoporos har, i alla fall på kort sikt, nytta av sjukgymnastik. Det visar en metaanalys som presenteras i BMJ.

Studien är en sammanslagning av sex studier, som sammanlagt omfattar 614 patienter som genomgick elektiv knäplastik till följd av osteoporos. Effektmått var bl a rörelseomfång och stabilitet i knäleden samt livskvalitet. Dessa faktorer utvärderades efter en initial period på tre till fyra månader efter opera-

tionen och ett år senare. Sammantaget visar studierna på en låg till måttlig gynnsam effekt av sjukgymnastik på knäledens funktion och livskvaliteten tre till fyra månader efter operationen.

Effekten av sjukgymnastik tenderade dock att klinga av. Vid undersökningen ett år efter operationen fanns i princip ingen skillnad i någon effektparameter mellan sjukgymnastbehandlade patienter och patienter som inte fått sjukgymnastik.

Värt att notera är att studierna skilde sig åt ordentligt avseende resultat: Vissa

studier noterade ingen effekt vad gäller vare sig livskvalitet eller knäfunktion överhuvudtaget, medan andra noterade en markant skillnad grupperna emellan.

Författarna betonar svårigheterna i att genomföra metaanalyser kring studier av effekt av sjukgymnastik och skriver att de anser att studieupplägget av sådana studier ofta är otillfredsställande.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist

BMJ. doi: 10.1136/bmj.39311.460093.BE

## Förslag om läkemedelsprövning på dödssjuka upprör

Ett förslag från den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har väckt debatt. Myndigheten föreslår att läkemedelskandidater som genomgått prövningar i klinisk fas I (mindre studie på friska, vilken normalt främst har till syfte att hitta eventuella biverkningar) ska få ges till terminalt sjuka patienter. Förslaget, som alltså innebär att preparat i klinisk fas II eller III ska få användas av dödssjuka, har kritiserats, och det kan framgent bli aktuellt för USAs högsta domstol att ta ställning i frågan.

**BMJ har låtit** debattörer för och emot förslaget presentera sina argument. Ett av nej-sidans främsta argument är att läkemedelsprövning på dödssjuka ger patienterna falskt hopp. Dessutom finns risken att ett sådant system utnyttjas av forskare, från såväl industrin som akademien, som genom att tillskriva de egna substanserna överdrivna förväntningar söker forskningsmedel och finansiering.

I förlängningen riskerar detta att leda till en urholkning av systemet med kliniska prövningar och skada läkemedelsforskningens anseende, skriver en företrädare för nej-sidan vidare.

**Ja-sidans debattör** lyfter å sin sida fram som ett tungt vägande argument för att tillåta läkemedelsprövningen att dödssjuka människor i ett fritt samhälle ska ha samma rättigheter som alla andra att välja vilka risker de vill ta.

Patienterna ska ha möjlighet att själva ta ställning till de risker och möjligheter som är förknippade med att de ingår i en läkemedelsprövning, där utgången är osäker och där det finns en risk att preparatet faktiskt försämrar tillståndet och påskyndar sjukdomsförloppet ytterligare. Det faktum att de idag inte har det

valet, och alltså inte kan få ta del av nya lovande substanser, innebär att människorna vägras en sista chans till bot eller behandling. Ett system där läkemedelsprövningar tillåts på dödssjuka människor kommer dessutom att leda till att forskningen påskyndas, vilket är till gagn för alla, anser ja-anhängaren.

**Att frågan är** både komplex och kontroversiell är uppenbart, och debatten lär med all säkerhet fortsätta under hösten såväl hos oss som på den motsatta sidan av Atlanten.

**Anders Hansen**  
läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. 2007;335:478-9.

### KOMMENTAR

Ska terminalt sjuka människor få prova oprövade läkemedel? Omedelbart tycks hela frågeställningen absurd och påminner om gamla forskningsetiska skandaler, där man genomförde experiment på terminalt sjuka patienter; helt i strid med strävandet att skydda redan utsatta patientgrupper från att bli exploaterade.

Men om det betonas att initiativet kommer från patienten och inte från sjukvården, forskarna eller läkemedelsindustrin, är svaret kanske inte så självklart.

**Hur skulle man** se på något sådant i Sverige? Om vi går tillbaka till slutet av 1980-talet, då man höll på att utvärdera alternativmedicinska teknologier i Sverige, var frågan om man skulle låta patienter själv avgöra om de ville söka alternativmedicinsk eller »skolmedicinsk«  
vård.

Då resonerade man på följande sätt: Om en frisk människa ska ha lov att sätta sin hälsa på spel i samband med livsfarliga sportutövningar, som exempelvis bergsklättring och bilsport, bör beslutskapla sjuka människor också ha rätt att välja i bästa fall verkningslösa eller rent av potentiellt farliga alternativmedicinska behandlingar. Om patienten har stora förväntningar om att sådan behandling ska hjälpa så är det patientens rätt att få leva med sina förhoppningar även om de kan vara falska.

**I analogi med** detta resonemang skulle man alltså kunna säga att en terminalt sjuk patient på eget initiativ skulle kunna få prova icke-godkända läkemedel. Patienten har ju inte så mycket att förlora, även om behandlingen skulle påskynda döendet.

Det finns dock tre aspekter som måste beaktas.

- Kan man vara säker på att sådan behandling sker på patientens initiativ och inte på initiativ av en ivrig forskare eller andra med god övertalningsförmåga?
- Hur ska man hantera situationer där sådan behandling leder till ett ökat lidande för patienten?
- Är läkemedelsindustrin beredd att leverera sådana medel på dessa villkor?

Innan man är säker på tydliga svar på dessa frågor kan man knappast tänka sig att förfarandet skulle vara acceptabelt i Sverige.

**Niels Lynöe**  
**Rurik Löfmark**  
båda Centrum för bioetik,  
Karolinska institutet,  
Stockholm