

NSAID-preparat förebygger Alzheimers sjukdom

■ Vid Alzheimers sjukdom förekommer ofta inflammatoriska tecken i hjärnan, såsom reaktiv glios och förhöjda nivåer av vissa komplementfaktorer, akutfasproteiner och cytokiner. I en mindre amerikansk klinisk studie i början av 1990-talet kunde man observera att personer som av olika skäl stod på regelbunden mediciner med indometacin löpte en signifikant lägre risk att insjukna i Alzheimerdemens. Förhoppningen att NSAID-farmaka skulle kunna användas i demensförebyggande syfte har vidare stärkts genom att ibuprofen visat sig förebygga patologiska förändringar i hjärnan hos möss som är genetiskt modifierade att utveckla Alzheimerliknande patologi.

De positiva kliniska fynden har varit svåra att reproducera i de uppföljande mindre retrospektiva studier som genomförts, men nu kan in't Veld och kolleger rapportera att långtidsbehandling med NSAID-preparat verkligen har en preventiv effekt för Alzheimers sjukdom. Inom ramen för »Rotterdamstudien« följdes ca 7 000 friska individer, 55 år och äldre, prospektivt i upp till åtta år och stratifierades utifrån deras respektive kumulativa behandlingstid (behandlingssindikationerna utgjordes framför allt av ospecificerade ledbesvär och osteoartrit).

Efter att ha korrigerat för potentiella störfaktorer, såsom rökning och mediciner med bl a lipidsänkare och antihypertonika, konstaterades en riskreduktion för långtidsanvändare (definierade som NSAID-behandlade under minst 24

sammanhängande månader) med hela 80 procent jämfört med icke-användare. Ingen skillnad i preventiv effekt sågs mellan olika preparat. Risken för vaskulär demens var oförändrad mellan behandlade och icke-behandlade.

Samtidigt med att den holländska studien publiceras kan Weggen och medarbetare vid University of California i San Diego rapportera att vissa NSAID-substanser selektivt sänker halten av den 42 aminosyror långa formen av beta-amyloid (Ab42) (vilken förmodas spela en central roll vid Alzheimers sjukdom genom att i hjärnan aggregera i form av s k plack).

Både ibuprofen och indometacin visade sig reducera mängden Ab42 med upp till 80 procent i odlingsmedium från cellkultur medan acetylsalicylsyra, naproxen och celecoxib (selektiv hämmare av cyklooxygenas (COX 2) inte påverkade Ab42-nivån. Dessa effekter iaktogs för ett flertal olika cellslag och även för celler vars COX 1- och COX 2-gener var utslagna, vilket tolkas som att den Aβ42-sänkande effekten inte medieras via dessa enzymer. Den amerikanska forskargruppen analyserade även hjärnvävnad från möss med Alzheimerpatologi och fann att endast tre dagars behandling med ibuprofen ledde till en selektiv reduktion av Aβ42 med ca 40 procent.

Weggens studie visar att vissa NSAID-preparat förefaller inverka gynnsamt på metabolismen av beta-amyloid, men det är oklart om de kliniska effekterna i den omsorgsfullt utförda

holländska studien härrör från denna mekanism (då även preparat som inte påverkade Aβ42-nivån visade sig ha en sjukdomspreventiv effekt).

Alldeles oavsett om NSAID-farmaka förebygger Alzheimerdemens genom sina antiinflammatoriska egenskaper eller om de ingriper mer direkt i sjukdomens patogener är det emellertid högst motiverat att ytterligare undersöka dessa läkemedels potential att förebygga vår vanligaste demensform. Kliniska prövningar bör fokuseras på långtidsbehandling och, i valet mellan redan etablerade farmaka, kan det utifrån de aktuella fynden finnas skäl att överväga indometacin eller ibuprofen i första hand.

I ett längre perspektiv kan förhoppningsvis analoga substanser (som specifikt sänker Aβ42 utan att inhibera COX) utvecklas. Om även ett sådant preparat, med gynnsammare biverkningsprofil, skulle visa sig förebygga Alzheimerdemens kunde program introduceras för att preventivt behandla alla som bedöms ha ökad risk att drabbas av denna fruktade sjukdom.

Martin Ingelsson

Martin.Ingelsson@kfcmail.hs.sll.se

Bas A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2001;345:1515-21

Weggen S, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. Nature 2001;414(6860):212-6

Infliximab ökar risk för tuberkulos

■ Ökad förekomst av allvarliga infektioner vid behandling med biologiska hämmare av tumörnekrosfaktor alfa, (TNF-α) var en från början förväntad risk eftersom ett flertal s k proinflammatoriska cytokiner, däribland interferongamma och TNF-α, i musmodell har visats vara viktiga i försvaret mot tuberkulos. Bacillstammar som inducerar hög produktion av dessa cytokiner i makrofager, inducerar dessutom resistens mot tuberkulos. Det är också känt att reumatoid artrit i sig medför en ökad infektionsbenägenhet. Till följd av den stora användningen av TNF-hämmare vid främst reumatoid artrit, är det naturligtvis viktigt att beakta risken för akvirering eller reaktivering av tuberkulos.

FDA i Rockville, Maryland, USA monitorerar biverkningar av nya mediciner, och artikeln redovisar resultat med

infliximab, en monoklonal antikropp mot TNF-α. Över 200 000 patientår av behandling med TNF-hämmare i både USA och Europa var registrerade och bildar underlag för redovisningen. Den bygger dels på kontrollerade studier, dels på frivilliga post-marketingrapporter. Underrapportering kan inte uteslutas.

Sedan ca 120 000 patienter har behandlats med infliximab, därav 76 000 på indikationen Crohns sjukdom, har 70 fall av tuberkulos anmälts. Infektionen har inträffat 1–52 veckor efter behandling. Flertalet fall, 90 procent, har rapporterats från länder med låg förekomst av tuberkulos, dvs <20/100 000. Intressant nog har endast 9 fall rapporterats bland drygt 90 000 patienter som exponerats för etanercept, en löslig TNF-receptorkonstrukt, vilken också hämmar TNF och har liknande eller identisk kli-

nisk effekt mot reumatoid artrit. Ökad risk för tuberkulos har även framkommit i kontrollerade studier av en human monoklonal TNF-hämmare, adalimumab. Det förefaller alltså som om ökad risk för tuberkulos kan knytas till de monoklonala antikropparna mer än till receptorkonstrukter. Detta var inte förväntat eftersom tillförsel av löslig receptor hos möss ökar mottaglighet för tuberkulos. Tuberkulosrisken måste beaktas vid all förskrivning av TNF-hämmare.

Frank A Wollheim

frank.wollheim@reum.lu.se

Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(15):1098-104