

Koncentration av rektalcancerkirurgi får stöd

Betydelsen av kirurgens operationsvolymer och sjukhusstorlek mätt som antal ingrepp har länge varit omdebatterad, och studier med diametralt olika resultat har presenterats. Delvis torde divergensen förklaras av skillnader i sjukvårdssystem och vårdkedjedesign.

Patientmaterialet i den aktuella studien (7411 operationer) kommer från en sammanslutning av akutsjukhus i norra England och är en populationsbaserad kohort (1998–2002). Högvolymkirurger visade bättre resultat i flertalet mätbara parametrar (R0-resektion, anastomosläckage, perioperativ mortalitet och långtidsöverlevnad). Förhållandet gällde för både rektal- och koloncancer. Sjukhusstorlek hade ingen effekt på överlevnad vid koloncancer, men större sjukhus uppvisade klart bättre överlevnad vid rektalcancer.

Artikeln är laddad med en enorm mängd data och analyser, vilket kan förvirra, men vid närmare analys finner man en systematik och logisk relation mellan de olika utfallen. Översatt till svenska förhållanden är gränserna för lågvolymkirurg (≤ 26 resektioner per år) och lågvolymsjukhus (≤ 86 resektioner per år) högt lagda. Artikeln innehåller ingen analys av vilka bakomliggande faktorer som styr utfallet, och operationerna är genomförda ganska långt tillbaka i tiden. Faktorer som kvalitet och omfattning av multidisciplinära konferenser samt följsamhet till strukturerade nationella vårdprogram kan tex inte bedömas. Intressant att notera är också att detta mödosamt hopkomna material representerar endast något mer än en årskohort i våra välkontrollerade svenska kvalitetsregister.

Författarnas slutsats är att det finns goda skäl för minimivolymer i cancerkirurgi och koncentration av rektalcancerkirurgi till större enheter. Volymgränserna kan nog inte rakt av översättas till svenska förhållanden, men den koncentration av rektalcancerkirurgi som skett i Sverige det senaste decenniet understöds av dessa resultat.

Ulf Gunnarsson
docent, kirurgkliniken,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Borowski DW, et al. Br J Surg. 2010;97:1416–30.

Enkelt blodprov avslöjar biverkningar av aciklovir

avhandling. Med ett enkelt blodprov kan biverkningar vid behandling med virusläkemedlet aciklovir diagnostiseras, enligt resultat presenterade i en avhandling från Karolinska institutet.

Herpesläkemedlet aciklovir och dess prekursor valaciklovir anses ha få och lindriga biverkningar. Huvudvärk och illamående är vanliga, men i sällsynta fall ses stigande kreatininnivå och akut njursvikt. CNS-biverkningar uppmärksammades redan i början av 1980-talet, framför allt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Förvirring, hallucinationer, medvetandepåverkan och, i de allvarligaste fallen, koma har rapporterats. Det kan vara svårt att skilja symtom på infektion i CNS från symtom på biverkan. I det ena fallet bör dosen ökas, i det andra bör medlet sättas ut. Orsakerna bakom CNS-biverkningarna har hittills varit okända.

Ett biverkningsfall vid Karolinska universitetssjukhuset, där en njursjuk patient drabbades av skrämmande hallucinationer efter påbörjad aciklovirbehandling (dos enligt Fass), ledde till en forskningsstudie för att utreda orsaken. Studien, som nu har lett till en avhandling, visar att framför allt patienter med njursvikt som drabbats av aciklovirbiverkningar har höga koncentrationer i blodet och cerebrospinalvätskan av aciklovirs huvudmetabolit CMMG (9-karboximetoximetilguanin). CMMG, som utsöndras via njurarna, har hos dessa patienter långsam eliminering och när höga halter i blodet.

I avhandlingen presenteras en genomgång av symtombilden hos 275 aciklovirintoxikerade patienter och 81 patienter med herpesencefalit. Medvetandepåverkan, konfusion och synhallucinos var de vanligaste biverkningarna hos aciklovirintoxikerade, medan herpesencefalitpatienter uppvisade medvetandepåverkan, feber, huvudvärk, personlighetsförändringar och krampanfall. Antalet fall av konfusion skilde sig inte mellan grupperna.

En anmärkningsvärd biverkan som vi fann hos två patienter var en akut vanföreställning om att vara död – Cotards syndrom – där endast ca 100 fall är kända sedan 1880. Denna vanföreställning har tidigare aldrig rapporterats som en



Foto: SPL/IBL

Skrämmande hallucinationer kan vara en CNS-biverkan av aciklovir, framför allt vid njursvikt och höga koncentrationer av aciklovirs huvudmetabolit CMMG.

läkemedelsbiverkan. De två fallen publicerades i BMJ (2007;335:1305).

I avhandlingen visas också att aciklovir i singeldos ger tio gånger högre halter av CMMG i blodet hos hemodialyspatienter än hos friska försökspersoner och patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Konventionell fyra timmars hemodialys avlägsnar effektivt CMMG och aciklovir och ger ofta snabb symptomlindring. En hemodialys kan också vara diagnostisk. I Fass ter sig doseringsrekommendationerna för aciklovir alltför höga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion och torde behöva sänkas för att undvika allvarliga CNS-biverkningar.

Avhandlingen är ett steg framåt i diagnostiken av aciklovirbiverkningar och visar att CMMG är en användbar markör av, eller möjligen orsaken till, neuropsykiatriska biverkningar vid (val-)aciklovirbehandling. Ett enkelt blodprov kan nu inom ett par timmar ge svar på om en patient med CNS-symtom har drabbats av biverkningar eller om behandlingen kan fortsätta. I majoriteten av fallen uppträder CNS-biverkningar när S-CMMG-koncentrationer överstiger 10 $\mu\text{mol/l}$. Serumprov kan skickas för analys till Karolinska universitetslaboratoriet, Huddinge.

Anders Helldén
läkare, med dr, avdelningen för
klinisk farmakologi,
Karolinska universitetssjukhuset,
Huddinge

Helldén A. Aciclovir-induced neuropsychiatric symptoms – a clinical pharmacology study. Stockholm: Karolinska institutet; 2010.
<http://diss.kib.ki.se/2010/978-91-7409-994-2/>

Mun- och tarmflorans bakterier återfinns i aterosklerotiska plack

autoreferat. Dålig tandhälsa och fetma har koppling till både hjärtinfarkt och stroke. Detta skulle kunna relateras till bakteriella, inflammatoriska effekter på den bakomliggande aterosklerosjukdomen, eftersom både försämrad tandhälsa och fetma i sin tur är relaterade till bakterieflora.

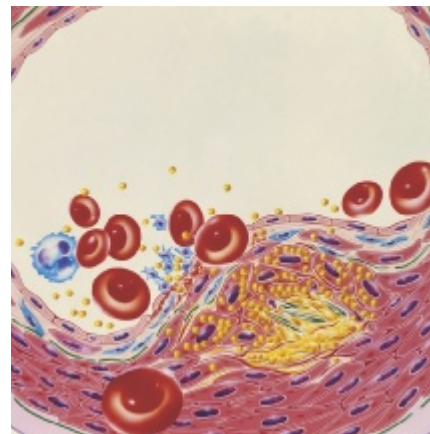
Med PCR och pyrosekvensering kartlade vi bakterie-DNA från munhålan, i feces och i aterosklerosplack från halspulsådorr från patienter som opererats med endarterektomi på grund av stroke eller TIA.

Mängden bakterier i placket korrelerade med mängden vita blodkroppar i placket, vilket talar för att bakterier i placket kan ha förorsakat en aktiv inflammation. *Pseudomonas luteola* och *Chlamydia pneumoniae* återfanns i samtliga plack. Vi fann även stammar av streptokocker och *Veillonella* i placken, och den sammantagna mängden av dessa bakteriefamiljer i munnen korrelerade med mängden i placket. Mängden *Fusobacterium* i munnen korrelerade

positivt med total- och LDL-kolesterol i plasma, medan mängden av streptokocker korrelerade positivt med HDL-kolesterol- och apolipoprotein AI-nivåerna. *Neisseria* i munnen visade, å andra sidan, negativa samband med sistnämnda lipider. Mängden bakterier i tarmen som tillhör bakteriefamiljerna *Erysipelotrichaceae* och *Lachnospiraceae* korrelerade positivt med plasmannivåerna av total- och LDL-kolesterol. Vi fann ingen skillnad i mun- eller tarmflorans sammansättning mellan patienter och kontroller.

Resultaten stödjer hypotesen att bakterier som tar sig från munnen och tarmen till åderförkalkningsplacket kan bidra till ökad inflammation i placket och därmed till aterosklerosutveckling, plackruptur och därmed klinisk sjukdom.

Att plackbakterier återfinns i munhålan och tarmen på samma individ öppnar för nya diagnos- och behandlingsstrategier. Ett vaccin mot dessa arter skulle hypotetiskt kunna stabilisera



Bakterier som tar sig från munnen och tarmen till åderförkalkningsplacket tycks öka inflammationen i placket.

plack. Eftersom detta är en observationsstudie krävs fortsatta undersökningar inklusive interventionsstudier för att klargöra sambanden.

Björn Fagerberg
docent

Fredrik Bäckhed
docent; båda Wallenberglaboratoriet,
Sahlgrenska akademien, Göteborg

Koren O, et al. Proc Natl Acad Sci USA. Epub 11 okt 2010.

Central roll för tumörsuppressorn p63 i skyddet mot metastaser

Den välkända tumörsuppressorn p53 upptäcktes i slutet av 1970-talet och utgör sedan länge obligatorisk kunskap i medicinska grundutbildningar. Suppressorn och dess gen p63 är däremot inte lika kända.

Nu visar en studie som presenteras i *Nature* att p63 tycks spela en central roll då cancer metastaserar. Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.

Studien har gjorts i USA vid University of Texas MD Anderson Cancer Center. Artikelnen visar att p63, i isoformen TA63 (TA = transactivation domain), reglerar ett enzym, benämnt dicer, genom att binda till dicers promotorregion. Dicer kan klippa upp dubbelsträngat RNA till kortare enkelsträngade sekvenser. Dessa korta sekvenser, som kallas mikro-RNA (miRNA) eller »short interfering RNA« (siRNA), kan i sin tur reglera genuttrycket. Detta fenomen kallas RNA-interferens och är för övrigt ett forskningsfält för läkemedelsutveckling, där man bla försöker tillföra

»Författarna visar även hur p63 utövar sin funktion, ett ämne som varit föremål för debatt under lång tid.«

de korta RNA-strängarna utifrån för att på så sätt reglera genuttrycket och sjukdomsutvecklingen vid ett flertal sjukdomar.

Men p63 utövar även sin funktion genom en annan mekanism, suppressorn kan nämligen själv aktivera en miRNA-sekvens benämnd miR-130b, som visats hämma metastasutveckling.

Författarna har utgått från djurförsök och tittat på vad som händer med möss som fått båda kopiorna av p63 utslagda. Det visade sig att dessa i stor utsträckning spontant drabbades av sarkom och karcinom och att tumörerna snabbt metastaserade. Detta noterades även hos djur som fått bara en av sina p63-kopior utslagen.

Man passade även på att slå ut p53 (men höll p63 intakt), och då noterades

tumörutveckling men inte metastasering i samma utsträckning.

När författarna slutligen slog ut både p53 och p63 drabbades djuren av malignitet som metastaserade och som dessutom i stor utsträckning var invasiv. Studien omfattar även analys av uttrycket av ett antal tumörer från människor, bla bröst- och lungcancer, och resultaten visar sammantaget att såväl p63 som dicer och miR-130b var nedreglerade i dessa tumörer.

Tumörsuppressorn p63 hör till p53-familjen av tumörsuppressorer. Bland övriga medlemmar finns p73. Den centrala DNA-bindande domänen är konserverad hos p53, p63 och p73. Som nämnts har p53 varit känd i drygt 30 år. Familjemedlemmarna p63 och p73 upptäcktes däremot först på 1990-talet.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Xiaohua S, et al. *Nature*. 2010.
doi:10.1038/nature09459