

Kombinerade antikroppar gav bra resultat vid HER2-positiv bröstcancer

Överuttryck av HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) förekommer i ungefär vart fjärde fall av bröstcancer. HER-positiv bröstcancer är en aggressiv form av sjukdomen med dålig prognos.

I **New England Journal of Medicine** presenteras en studie i vilken författarna visar att tillägg av en monoklonal antikropp till behandlingen förbättrar prognosen. Preparatet går under namnet pertuzumab och tillhör läkemedelsklassen HER2-dimeriseringshämmare. I den aktuella studien har preparatet använts i kombination med ett annat antikroppsläkemedel, trastuzumab (säljs under namnet Herceptin).

Studien har gjorts i USA och omfattar 808 kvinnor med HER2-positiv metastaserad bröstcancer. Kvinnorna lottades till två grupper. En kontrollgrupp gavs sedvanlig behandling med antikroppen trastuzumab i kombination med cellgiftsbehandling (docetaxel).

Den andra gruppen gavs i tillägg till detta antikroppen pertuzumab.

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad, vilken uppgick till 12,4 månader i kontrollgruppen och 18,5 månader i gruppen som även fått pertuzumab. Som sekundärt effektmått hade författarna valt total överlevnad. Där visar de interimdata som tyder på att kombinationsbehandlingen innebär förlängd överlevnad. Inga stora skillnader i biverkningar noterades mellan de båda grupperna, detta gällde för övrigt även när man tittade specifikt på kardiella biverkningar.

Trastuzumab och pertuzumab binder till olika delar av HER2-proteinet,

»Den aktuella studien visar att behandling med bara trastuzumab och cellgifter gav betydligt sämre resultat än kombinationen med pertuzumab.«

som uttrycks på tumörcellernas yta. Det tycks finnas synergier i att kombinera de båda antikropparna.

Den aktuella studien visar att behandling med bara trastuzumab och cellgifter gav betydligt sämre resultat än kombinationen med pertuzumab. Därtill har tidigare studier visat att behandling med bara pertuzumab haft betydligt sämre effekt än då preparaten kombinerats.

Resultaten kommenteras på ledarplats i tidskriften. Flera olika behandlingar, inte bara antikroppsbaseade, som riktar mot HER2-proteinet utvecklas för närvarande, och hur man på bästa sätt ska kombinera dessa kommer att vara en stor utmaning. Studien har finansierats av läkemedelsbolaget Roche.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366:109-19.
doi: 10.1056/NEJMoa1113216

Kardiovaskulärt motiverat att hjälpa överviktiga barn att banta

Överviktiga barn som går ned i vikt löper inte ökad risk för diabetes och hypertoni i vuxen ålder. Så kan man sammanfatta en studie som presenteras i **New England Journal of Medicine**.

Det rör sig om en metaanalys genomförd av finländska forskare. De har sammanställt fyra studier som totalt omfattar 6 328 individer som följts från barndomen och framåt; den genomsnittliga uppföljningstiden var 23 år. 774 individer uppfyllde kriterierna för övervikt/fetma som barn. Två av tre (65 procent) var feta som vuxna.

Författarna har tittat på om övervikt/fetma i barndomen kan påverka risken för typ 2-diabetes, hypertoni, höga blodfetter och ateroskleros i karotiderna i vuxen ålder. Deltagarna delades in i tre huvudsakliga grupper: en med normalviktiga som barn och vuxna, en med överviktiga som barn men normalviktiga som vuxna och en tredje med överviktiga i såväl barndomen som vuxen ålder. För övervikt/fetma i barndomen har BMI-gränsen varierat beroende på barnets ålder och kön. I vuxen ålder har en BMI-gräns för fetma på >30 använts.



Risken för hypertoni, diabetes och hyperlipidemi normaliseras om man lyckas nå normal vikt i vuxen ålder.

Om man jämför individer med övervikt/fetma både som barn och som vuxna med normalviktiga som barn och som vuxna noterades att överviktiga löpte ökad risk för att drabbas av hypertoni, hyperlipidemi och typ 2-diabetes. När det gäller diabetes var risken ökad med 5,4 gånger (95 procents konfidensintervall 3,4–8,5). För hypertoni var riskökningen 2,7 gånger (2,2–3,3). För-

höjt LDL och lågt HDL var ungefär dubbelt så vanligt, medan förhöjda triglycerider var tre gånger så vanligt. Ateroskleros i karotis (förtjockning av intima-media) var närmare två gånger så vanligt.

Det intressanta var dock att när man tittade på gruppen med övervikt/fetma i barndomen men med normal vikt i vuxen ålder så var risken för hypertoni, diabetes och hyperlipidemi i princip oförändrad jämfört med risken bland individer som var normalviktiga både som barn och som vuxna. Det tycks således högst motiverat att hjälpa överviktiga barn att gå ned i vikt. Lyckas man nå normalvikt i vuxen ålder innebär det att risken för diabetes, hypertoni och hyperlipidemi normaliseras.

Värt att nämna i övrigt är att individer som var normalviktiga som barn men överviktiga i vuxen ålder löpte ökad risk för såväl diabetes som hypertoni och hyperlipidemi.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Juonala M, et al. N Engl J Med. 2011;365:1876-85.

Nya genetiska rön om Angelmans syndrom

Angelmans syndrom är en utvecklingsstörning som omfattar bla epilepsi, hyperaktivitet, ökad värmekänslighet och försämrad balans. Syndromet beskrevs för första gången i mitten av 1960-talet av pediatrikern Harry Angelman och har en prevalens kring 1 på 10 000. Orsaken är genetisk och har lokaliserats till kromosom 15:s långa arm. I de allra flesta fall saknas en bit arvs massa (belägen vid 15q11.2-q13). Det är alltid genetiskt som ärvs från modern som saknas. Anledningen till detta är normalt deletion.

I Nature presenteras en amerikansk studie i vilken man identifierat en ny potentiell behandlingsmekanism. Rönen bygger på att genen UBE3A, som kodar för ett protein med samma namn, finns lokaliserad inom det aktuella området i genomet. Denna gen ärvs av både mamman och pappan, men kopian som kommer från pappan »tystas ned« genom en mekanism kallad genomisk prägling. Författarna har försökt att aktivera den nedtystade genen (från pappan) för att därigenom kompensera för att UBE3A-genen från mamman saknas eller inte fungerar.

Man har screenat ett stort antal ämnen (över 2000) för att identifiera om något kan aktivera UBE3A från pappan. Något otippat fann författarna att topoisomeras-I-hämmare tycks ha denna egenskap. Dessa används normalt inom onkologin och är godkända för behandling vid bla kolorektalcancer. Författarna har behandlat neuron från möss med preparatet, vilket resulterade i aktivering av UBE3A från pappan. Denna aktivering tycktes dessutom kvarstå 12 veckor efter behandling. Mekanismen genom vilken topoisomeras-I-hämmare aktiverar genen är inte klarlagd, men författarna tror att preparatet kan påverka Ube3a-ATS, som i sin tur har en känd roll när det gäller att reglera ned UBE3A från pappan.

Författarna konstaterar att rönen skulle kunna leda till att grundproblemet vid Angelmans syndrom kan behandlas. Som det är nu behandlas bara symtomen (tex med antiepileptika). Rönen är dock extremt prematura, och ännu vet författarna ingenting om eventuella biverkningar av en sådan behandling.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Huang HS, et al. Nature. 2011;481:185-9.
doi: 10.1038/nature10726

Oklarheter kring effekter och biverkningar av oseltamivir

Cochranesamarbetet har analyserat den kliniska evidensen kring influensa-preparatet oseltamivir (som säljs under namnet Tamiflu). Efter att ha sammanställt data från både publicerade och opublicerade kliniska studier konstaterar Cochranesamarbetet, som är en oberoende organisation som sammanställer det medicinska kunskapsläget kring olika behandlingar och preparat, att det finns frågetecken kring hur effektivt preparatet är mot influensa kring biverkningar och kring dess grundläggande verkningsmekanism.

Oseltamivir blev känt för allmänheten för ett par år sedan i samband med AH5N1 och kom att hamstras, bland annat av privatpersoner utan några som helst influensasyntom, inför en befärad pandemi. Oseltamivir är en sk neuraminidashämmare och godkänd för behandling av eller som profylax mot säsongsbunden influensa.

Inför den nu publicerade Cochrane-översikten har man inhämtat uppgifter från ett stort antal kliniska studier. De flesta av dessa har tidigare inte publicerats. Det rör sig i flera fall om omfattande opublicerade material; en opublicerad studie omfattar exempelvis över 1400 individer som behandlats med preparatet.

Flera frågetecken har dykt upp. När det gäller effekten konstaterar man att det visserligen finns evidens för att oseltamivir kortar ned perioden fram till dess att influensasyntomen uppkommer med 21 timmar. Däremot finns det inte stöd i kliniska data för att preparatet minskar antalet patienter som behöver sjukhusvårdas.

Man ställer sig även frågande till studieupplägget i flera studier och tycker till exempel att det finns indikationer på att behandlings- och kontrollgrup-

»Vad som också är anmärkningsvärt är att man i icke-publicerade studier rapporterat biverkningar kopplade till preparatet men att dessa biverkningar inte nämns i den offentliga dokumentationen.«



Foto: SPL/IBL

Det finns ett akut behov av oberoende forskning kring oseltamivir, särskilt vad gäller biverkningar, verkningsmekanism och effekter, anser författarna.

per inte alltid varit helt jämförbara. Vad som också är anmärkningsvärt är att man i icke-publicerade studier rapporterat biverkningar kopplade till preparatet men att dessa biverkningar inte nämns i den offentliga dokumentationen.

Författarna konstaterar att det finns ett akut behov av oberoende forskning kring oseltamivir, särskilt vad gäller biverkningar, verkningsmekanism och effekt av preparatet vid sidan av att det kortar tiden fram till dess att symtomen klingar av. Innan studieläget är bättre kartlagt och analyserat måste både regulatoriska myndigheter och forskrivande läkare vara medvetna om att kunskapsläget är osäkert, menar man och tillägger att man begärt in uppgifter från tillverkaren Roche men inte fått tillgång till alla data man begärt att få.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Jefferson T, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (12):CD008965.
doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub2
http://dmsclick.wiley.com/click.asp?p=10839833&m=52145&u=1332945