

Storlek, form och lokalisation avgör risk för aneurysmruptur

Risken för ruptur av aneurysm i hjärnan beror på aneurysmens storlek, lokalisation och form. Det visar en japansk studie som presenteras i New England Journal of Medicine.

Författarna har följt 5720 patienter med nyupptäckta cerebrala och icke-rupturerade aneurysm. Deltagarnas genomsnittliga ålder var 63 år och en majoritet (68 procent) var kvinnor. Samtliga aneurysm var minst 3 mm i diameter i sin mest omfattande del. Den genomsnittliga storleken var 5,7 mm. Totalt rörde det sig om 6697 aneurysm. De flesta var lokaliserade i arteria cerebri media (36 procent) och i arteria carotis interna (34 procent). Hög ålder var förknippad med större aneurysm. 91 procent av aneurysmen upptäcktes av en slump, och i de allra flesta fall var de helt asymtomatiska.

Syftet med studien var att analysera aneurysmens naturliga progression för att öka förståelsen av när de bör åtgärdas. Det är ett omfattande material. Studien omfattar totalt 11660 »aneurysmår«. Viktigt att notera är dock att ett stort antal patienter, drygt 2200, hade behandlats kirurgiskt för aneurysmet och exkluderades ur studien.

Totalt drabbades 111 patienter av rupturerade aneurysm, vilket innebär att 0,95 procent av aneurysmen rupturerade varje år. Författarna undersökte vilka faktorer som var kopplade till risk för ruptur och fann ett samband mellan aneurysmstorlek och risk för ruptur. När man utgick från aneurysm på 3–4 mm och jämförde med aneurysm på 5–6 mm var riskökningen bara blygsamma 13 procent (hazard-kvot, HR, 1,13). Men vid större aneurysm ökade skillnaderna: vid aneurysm på 7–9 mm var risken 3,35 gånger större än vid aneurysm på 3–4 mm. Vid 10–24 mm var risken nästan tio gånger högre (HR 9,09) och vid aneurysm över 25 mm var risken ökad med 76 gånger (HR 76,25).

Förekomst av »daughter sac« (indikerar en svag punkt i aneurysmet) var förknippad med ökad risk för ruptur. När det gäller lokalisation noterades att aneurysm i arteria communicans posterior var förknippade med ökad risk för ruptur jämfört med aneurysm i arteria cerebri media. Några statistiskt säkerställda könsskillnader i rupturrisk noterades inte. Intressant nog fann man heller inte att faktorer som rökning, hypertoni eller tidigare subaraknoidal-

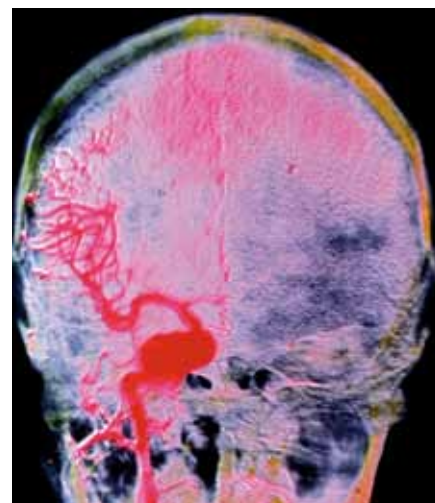


Foto: SPL/IBL

Syftet med studien var att analysera aneurysmens naturliga progression för att öka förståelsen av när de bör åtgärdas.

blödning påverkade risken för ruptur, något som tidigare undersökningar indikerat.

Det faktum att ett stort antal patienter behandlats kirurgiskt och exkluderats ur studien innebär en risk att resultatet är missvisande och att riskerna av aneurysmen underskattas då de mer allvarliga aneurysmen har fallit ut ur studien.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

The UCAS Japan Investigators. N Engl J Med. 2012; 366:2474–82.

Omega 3-tillskott gav inget kardiovaskulärt skydd

Tillskott av omega 3-fettsyror marknadsförs ofta med olika argument för deras sjukdomsförebyggande effekt. Nu visar en studie i New England Journal of Medicine att omega 3-fettsyror inte skyddar mot kardiovaskulär sjukdom.

Det är ett omfattande material med 12 536 individer, 35 procent kvinnor och 65 procent män, samtliga över 50 års ålder och med en genomsnittsalder på 64 år, som har följts under i genomsnitt 6,2 år. Samtliga hade eller löpte ökad risk för diabetes, där ökad risk omfattar sänkt glukostolerans eller påverkat fastglukos. Deltagarna lottades till dagliga tillskott av omega 3 (minst 900 mg) eller placebo. Viktigt att notera är att samtliga deltagare i studien löpte ökad risk för kardiovaskulär sjukdom då de, vid sidan av diabetes, bl a haft tidigare infarkt, stroke eller angina.

Att det rör sig om ett högriskmaterial illustreras av att hela 59 procent hade

haft hjärtinfarkt eller stroke eller hade genomgått revaskularisering då studien startade. Primärt effektmått var andel deltagare i respektive grupp som avled till följd av kardiovaskulär sjukdom.

Några statistiskt säkerställda skillnader mellan deltagare som fått omega 3 och placebobehandlade noterades inte efter uppföljningstiden (drygt sex år). Man tittade också på effekten i ett antal subgrupper, där deltagarna delades in efter triglyceridnivåer och glykemiskt status, men inte heller i någon av dessa grupper kunde man se att omega 3 skyddade mot att avlida i kardiovaskulär sjukdom. Inte heller när man undersökte förekomst av stora vaskulära händelser utan dödlig utgång noterades några statistiskt säkerställda skillnader mellan grupperna.

Epidemiologiska studier har indikerat att omega 3-tillskott skulle kunna skydda mot kardiovaskulär sjukdom,

men bilden är inte entydig. I en studie presenterad 2010 i Archives of Internal Medicine visades att omega 3 inte skyddar mot kardiovaskulär sjukdom vare sig ensamt eller i kombination med B-vitamin. I den studien tittade man även på risken för att insjukna och avlida i cancer, men inte heller vad gäller malignitet gav omega 3-tillskott något skydd.

Den aktuella studien har blivit uppmärksammas och omdebatterad. Förespråkare för omega 3-tillskott har hävdat att den uteblivna effekten kan bero på att deltagarna givits för låga nivåer och att de var kardiovaskulärt välmedicerade då studien inleddes, och att detta resulterat i att man inte kunnat visa någon effekt av tillskotten.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Origin Trial Investigators. N Engl J Med. 2012; 367(8):309–18.

Protein reglerar ned p53 vid malignt melanom

Mutationer i tumörsuppressorn p53 är mycket vanliga vid många maligniteter men relativt ovanliga vid malignt melanom. Det kan innebära att dessa tumörer har en mekanism genom vilken de »undkommer« p53:s tumörnedreglerande verkan, dvs andra mekanismer än mutationer i p53 är centrala för sjukdomsutvecklingen. I *Nature Medicine* presenteras en sådan mekanism som, i förlängningen, kan leda till förbättrade möjligheter att behandla sjukdomen.

Författarna visar att proteinet MDM4 (Mdm4 p53 protein binding homolog) är uppreglerat i 65 procent av analyserade fall av malignt melanom. De tumörer som undersökts har varit i varierande stadier, från I till IV. MDM4 är 490 aminosyror långt och spelar en viktig roll vid apoptos. MDM4 har också en känd nedreglerande funktion på p53, vilket skulle kunna förklara att en tumör kan utvecklas trots att p53 är intakt.

I en cellmodell visas också att inhibering av interaktionen mellan MDM4 och p53 leder till att p53 återfår sin funktion och att detta leder till att cancercellen blir mer känslig för behandling med B-Raf-hämmare, en typ av läkemedel som uppmärksammats i flera studier under det senaste året. Detta skulle således kunna innebära att en kombinationsbehandling med B-Raf-hämmare och ett preparat som blockerar interaktionen mellan MDM4 och p53 är en bra strategi vid malignt melanom.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Gembarska A, et al. *Nat Med*. Epub 22 juli 2012.
doi: 10.1038/nm.2863

Fler självmord i England under lågkonjunkturen

Finanskrisen, som började år 2008, kan kopplas till en klar ökning av antalet självmord i England.

Regioner med den högsta arbetslösheten verkar ha drabbats värst, enligt en studie publicerad i *BMJ*. År 2008, då lågkonjunkturen började, började också frekvensen engelska självmord att öka efter att ha nått den lägsta nivån på 20 år. Självmorden ökade då med 7–8 procent jämfört med föregående år. År 2010 började självmorden minska igen men ligger fortfarande högre än år 2007. Det har tidigare visats att lågkonjunkturer och arbetslöshet kan ha negativ inverkan på risken för självmord, men ofta har dessa fynd baserats på studier på nationell nivå.

En brittisk studie har nu undersökt variationer i arbetslöshet och självmordsrisk genom att jämföra skillnader även på regionnivå.

Författarna gjorde en tidstrendsanalys av antalet självmord under åren 2000–2007 och beräknade vilket antalet självmord borde ha blivit om tidstrenderna från dessa år fortsatte 2008–2010 (i stället för den ökning som alltså skedde). Data om självmord hämtades från nationella databaser med uppgifter som kunde spåras till 93 regioner. Dessa länkades sedan till data angående arbetslöshetsersättning i de olika regionerna.

Åren 2008–2010 beräknades att 846 fler självmord (95 procents konfidensintervall, KI, 818–877 fall) än förväntat hade inträffat bland män, givet de historiska tidstrenderna, och att 155 ytterli-



Det är viktigt att hålla nere arbetslösheten för att minska antalet självmord, menar studiens författare.

Foto: Colourbox

gare fall av självmord (95 procents KI 121–189) inträffade bland kvinnor. Korttidsvariationer i arbetslöshetsgrad kunde kopplas till årliga förändringar i antalet självmord bland män men inte bland kvinnor. Bland män beräknades varje 10-procentig ökning i arbetslöshet leda till en ökning av självmord på 1,4 procent (95 procents KI 0,5–2,3). Ungefär två femtedelar av ökningen av självmord bland män kunde statistiskt härledas till variationer i arbetslöshet.

Författarna menar att detta visar på vikten av att hålla nere arbetslösheten för att minska antalet självmord. Kopplingen mellan arbetslöshet och självmord kan dock inte med denna design visas vara kausal, och författarna medger att störfaktorer (confounding), exempelvis från samtidiga andra nedskärningar i de olika regionerna, kan förekomma.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Barr B, et al. *BMJ*. 2012;345:e5142.
doi: 10.1136/bmj.e5142.

D-vitamin i hög dos skyddar mot frakturer

Höga doser av vitamin D skyddar mot frakturer, enligt en metaanalys i *New England Journal of Medicine*. Sammanställningen omfattar elva studier med 31 022 individer över 65 år och en medelålder på 76 år. En klar majoritet, 91 procent, var kvinnor. Studierna avser tillskott av vitamin D i olika dos (upp till 2 000 IE per dag) och effekten av detta på risken för frakturer. I flera studier har även tillskott av kalcium givits.

Deltagarna drabbades totalt av 1 111 höftfrakturer och 3 770 frakturer som

inte omfattade kotpelaren (non-vertebral fractures). Det visade sig att D-vitamintillskott skyddade mot frakturer, men bara i hög dos.

Minst 800 IE per dag minskade risken för höftfraktur med 30 procent jämfört med inget D-vitamintillskott, medan risken för övriga frakturer, kotpelaren undantagen, minskade med 14 procent. Något statistiskt signifikant frakturskydd vid D-vitamintillskott under 800 IE per dag noterades inte. Resultaten har justerats för bla ålder,

D-vitaminnivåer i blodet då studierna påbörjades och om deltagaren legat på sjukhus. Viktigt att notera är att de som fick D-vitamin i hög dos även fick tillskott av kalcium, varför det är svårt att bedöma i vilken utsträckning den frakturskyddande berodde på D-vitamin respektive kalcium.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Bischoff-Ferrari HA, et al. *N Engl J Med*. 2012;367:40–9.

Fler spontana genförändringar hos barn till äldre fäder

I Nature presenteras en uppmärksamstudie kring kopplingen mellan mutationer i arvsmassan hos barn och föräldrarnas ålder. Studien har gjorts på Island och bygger på en komplett analys av genomet hos 78 barn och deras båda föräldrar. 44 av barnen hade en autismspektrumstörning, medan 21 hade schizofreni.

Forskarna har letat efter de novo-mutationer i arvsmassan hos barnet, dvs mutationer som inte återfinns hos mamman eller pappan och som måste ha uppstått spontant i spermien, ägget eller embryot. Författarna visar att pappans ålder då var kopplad till antalet de novo-mutationer. En 20-årig pappa överför i genomsnitt 25 nya mutationer, medan en 50-årig pappa genomsnittligt överför 65 mutationer. Studien visar att för varje år äldre fadern är ökar antalet de novo-mutationer med i genomsnitt två. De novo-mutationer hos barnet ökade även i takt med mammans ålder, men kopplingen mellan ålder och mutationsfrekvens var betydligt tydligare för män, som tycks föra över cirka fyra gånger fler mutationer till barnen vid stigande ålder än kvinnor.

De allra flesta av dessa mutationer är naturligtvis betydelselösa, men det finns en risk att de sker inom områden i genomet som påverkar risken för sjukdom. Författarna nämner att autism och schizofreni är två sjukdomar där risken kan öka vid mutationer och därmed om pappan har hög ålder. Värt att nämna är att det finns tidigare publicerade material som också stöder att ris-



Ju äldre fadern var, desto fler mutationer sågs i arvsmassan hos de undersökta barnen.

Foto: SPL/IBL

ken för autism ökar ju äldre fadern är.

På Island har medelåldern för nyblivna pappor ökat stadigt och uppgår i dag till 33 år, och författarna betonar att det faktum att medelåldern för fäder ökar kan ha bidragit till den ökning av antalet barn med autism som setts på Island och i många andra länder. De betonar dock att pappornas stigande ålder sannolikt inte är hela förklaringen utan att faktorer som förändrad diagnostik också kan ha bidragit.

Studien är inte den första som görs kring sambandet mellan föräldrarnas ålder och risken för mutationer. I de tidigare undersökningarna har man dock analyserat en mindre del av arvsmassan, medan denna studie avser analys av hela genomet. Hittills har främst risker kopplade till hög ålder hos mamman, såsom för Downs syndrom, varit i fokus, vilket är orättvist, menar författarna, som vill se att blickarna också riktas mot risker förknippade med hög ålder hos pappan. Studien har blivit mycket uppmärksammat internationellt, inte minst i icke-medicinska medier.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Kong A, et al. Nature. 2012;488(7412):471-5.
doi: 10.1038/nature11396

Citokolin har ingen effekt mot stroke

Citikolin (cytidindifosfatkolin) är ett läkemedel som används i flera länder vid ischemisk stroke då substansen tros ha neuroprotektiva egenskaper. Bland annat tycks den stimulera syntesen av acetylkolin och tros dessutom kunna påverka balansen av fria fettsyror.

Mindre studier har indikerat att citikolin skulle kunna begränsa skadan vid ischemisk stroke. Nu har evidensen undersökts i en mer omfattande studie som presenteras i Lancet. Studien har gjorts vid 59 centra i Tyskland, Spanien och Portugal och omfattar totalt 2 298 patienter med akut ischemisk stroke. Deltagarna har, vid sidan av ordinarie behandling, lottats till behandling med citikolin eller placebo som gavs intravenöst inom 24 timmar från symtomdebut. Efter tre dagars intravenös tillförsel (1000 mg två gånger per dygn) gick man över till sex veckors tablettbehandling (500 mg två gånger per dag).

Totalt lottades 1148 patienter till behandlingsgruppen, medan 1150 utgjorde obehandlade kontroller. Efter sex månader undersöktes patienternas eventuella neurologiska sequelae utifrån skalorna National Institutes of Health stroke score, Barthel index och Modified Rankin score. Resultaten kan sammanfattas med att man inte noterat några statistiskt säkerställda skillnader mellan behandlings- och kontrollgruppen vare sig vad gäller effekt eller biverkningar (bla intrakraniella blödningar), vilket således innebär att preparatet tycks ofarligt men verkningslöst vid ischemisk stroke.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Dávalos A, et al. Lancet. 2012;380:349-57.

Antikroppspreparat bromsar malignt melanom

I Lancet presenteras en fas 3-studie där ett antikroppspreparat prövats på 250 patienter med metastaserat malignt melanom. Hos samtliga patienter hade tumören en mutation i genen BRAF, som förekommer i drygt hälften av alla fall av malignt melanom.

Preparatet går under namnet dabrafenib och verkar genom att hämma muterat BRAF. Det ges i tablettform (150 mg/dag), och effekten har jämförts med den av cytostatika (dakarbazin), som ges var tredje vecka. 187 patienter gavs anti-

kroppen och 63 cytostatika. Progressionsfri överlevnad var primärt effektmått och var något längre för antikroppspreparatet, 5,1 månader, mot 2,7 månader för cytostatika. Data över total överlevnad har ännu inte presenterats. Biverkningar var vanligare bland antikroppsbehandlade, däribland hudrelaterade (som var vanligast), yrsel och huvudvärk.

Flera studier har presenterats kring antikroppspreparat mot melanom med BRAF-mutation. Tidigare i år publicerades en uppmärksammat fas 2-undersökning (refererad i Läkartidningen nr 17-18/2012, sidan 873) där antikroppen vemurafenib visade sig ge förlängd överlevnad vid metastaserat malignt melanom. I en kommentar till den nu aktuella artikeln spekuleras över om de överlevnadsdata som så småningom kommer att presenteras för dabrafenib har förutsättningar att vara i samma nivå som de för vemurafenib.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Hauschild A, et al. Lancet. 2012;380(9839):358-65.