

Kan COX-2-hemmere fremskynde Alzheimers sykdom?

Epidemiologiske studier har vist at antiflogistika kan hemme utviklingen av degenerativ hjernesykdom, men in vitro er det påvist motsatte resultater.

Ved Alzheimers sykdom finnes en opphopning av toksisk amyloid og økt inflammatorisk aktivitet i hjernen. Det er observert at pasienter som står på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler har en redusert risiko for å utvikle sykdommen. Det har vært antatt at disse legemidlene hemmer inflammasjonen og danningen av amyloid.

I en studie fra USA vises det at ikke alle ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler har disse gunstige effektene (1). Flere hundre legemidlers evne til å hemme danning av amyloid ble screenet in vitro. Resultatene viste at flere COX-2-hemmere, blant annet celecoxib, førte til en økt produksjon av amyloid. I en musemodell ble det målt økt nivå av amyloid i hjernen etter administrering av celecoxib.

– Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler virker ikke bare på COX-enzymet, men kan i tillegg stimulere eller hemme et enzym i hjernen som heter γ -sekretase.

Dette enzymet produserer nevrotoksisk amyloid, sier avdelingsoverlege Lars Gramstad ved Legemiddelverket.

– Det er viktig å merke seg at de anvendte konsentrasjonene i studien for bl.a. celecoxib er høyere enn det man ser i klinikken. Pfizer har nylig publisert på Internett en 52 ukers studie ved tidlig Alzheimers sykdom, som ikke viser vesentlig forskjell mellom celecoxib og placebo. En stor langtidsstudie med celecoxib til forebygging av sykdommen er blitt stoppet pga. økt forekomst av kardiovaskulære bivirkninger i en annen studie, så her får vi bare begrensede data.

Den nye studien viser tydelige farmakologiske virkninger, men den kliniske relevansen av funnene er usikker. Dermed sitter vi med enda flere spørsmål i forhold til en allerede omdiskutert legemiddelgruppe, sier Gramstad.

Jens Bjørheim

jens.bjorheim@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting A β 42 production. *Nat Med* 2005; 11: 545–50.

Lengde ved fødselen påvirker risiko for kolorektalkreft

Gutter, men ikke jenter, som var kortvokste ved fødselen har fordoblet risiko for tykktarmskreft som voksne.

Jenter med høy fødselsvekt er mer utsatt for brystkreft. Bortsett fra dette er sammenhengen mellom perinatale faktorer og kreft lite studert og med få konklusive resultater.

En ny, prospektiv epidemiologisk studie fra Det medisinske fakultet, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet viser at menn som var < 51 cm ved fødselen hadde en fordoblet risiko for kolorektalkreft etter en median oppfølging på 31 år (1). Tilsvarende risikoøkning for hodeomkrets < 35 cm og placentavekt < 600 g var henholdsvis 50 % og 60 %. En lineær trend var signifikant for fødselslengde og hodeomkrets, men ikke for fødselsvekt. Ingen av de samme faktorene påvirket kreftrisikoen blant kvinner. Analysen var korrigert for materielle faktorer med kjent betydning for svangerskapsutfallet.

Studien omfattet nær 36 000 kvinner og menn født ved fødeklirikken i Trondheim i perioden 1920–58. Oppfølgingen startet fra 1960 knyttet til innføringen av det norske personnummersystemet.

Studiens prospektive design er en klar styrke samtidig som datakvaliteten er høy og basert på fødejournaldata som ble innsamlet på en standardisert måte under hele perioden. Kreftregisteret inneholdt histologisk bekreftede opplysninger fra 240 av de 247 registrerte krefttilfellene.

Risikoen for kolorektalkreft er forbundet med diabetes, hyperglykemi, hyperinsulinemi og høye konsentrasjoner av insulinliknende vekstfaktor-1 (IGF-1) i voksen alder. Det synes også dokumentert at lav fødselsvekt er assosiert med insulinresistens og andre tegn på metabolske forstyrrelser i ungdommen. Forfatterne konkluderer med at mekanismen for den økte kreftrisikoen kan gå langs insulin-IGF-aksen gjennom fosterlivet frem til fullt utviklet sykdom.

Geir W. Jacobsen

geir.jacobsen@ntnu.no
Institutt for samfunnsmedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Nilsen TI, Romundstad PR, Troisi R et al. Birth size and colorectal cancer risk: a prospective population-based study. *Gut* 2005, doi: 10.1136/gut.2004.060475.

Stabil selvmordsatferd i USA

Fra begynnelsen av 1990-årene er selvmordsraten redusert med 6 % i aldersgruppen 18–54 år i USA. Nå har forskerne undersøkt om det har vært en tilsvarende nedgang i selvmordstanker og -forsøk (*JAMA* 2005; 293: 2487–95).

Data fra to store epidemiologiske studier ble sammenliknet: National Comorbidity Survey fra 1990–92 og National Comorbidity Survey Replication fra 2001–03. Nær 10 000 personer i alderen 18–54 år ble spurt om selvmordsatferd og behandling.

Det var ingen signifikante endringer i forekomst av selvmordstanker, -planer eller -forsøk, men det var betydelig økning i behandling av dem med selvmordsyttringer og -forsøk.

Fortsatt økning av astma i Finland

Prevalensen av atopiske sykdommer har stabilisert seg i noen europeiske land etter flere tiår med økning. Dette er ikke tilfellet i Finland, viser en studie publisert i *BMJ* (2005; 330: 1186–7).

Finske forskere undersøkte trender for astma, allergisk rhinitt og atopisk eksem hos nærmere 1,4 millioner finske menn i alderen 18–19 år.

I perioden 1966–2003 økte prevalensen av astma 12 ganger, fra 0,3 % til 3,5 % og viste en økende trend gjennom hele perioden. I de siste 13 årene så det ut til at sykdommen var blitt mildere og bedre kontrollert.

Fysisk aktivitet øker overlevelse ved brystkreft

Fysisk aktivitet har vist seg å redusere insidensen av og øke livskvaliteten ved brystkreft, men effekten på tilbakefall eller overlevelse er ukjent.

Nå er dette undersøkt blant nær 3 000 kvinner i Nurses' Health Study, som er en prospektiv observasjonell studie (*JAMA* 2005; 293: 2479–86). Kvinner som fikk diagnostisert brystkreft i stadium I-III i perioden 1984–98 ble fulgt opp til juni 2002 (median 38 måneder).

Justert relativ risiko var signifikant lavere hos kvinnene som var fysisk aktive. Fordelelen var særlig tydelig hos kvinner med hormonresponsive tumorer. Størst effekt hadde de som var aktive tilsvarende spaserterurer 3–5 timer per uke med et gjennomsnittlig tempo. Forfatterne konkluderer med at en halvtimes gange per dag fem dager i uken er gunstig – også for overlevelse etter brystkreft.