

Barn med misstänkt neuroborrelios bör få antibiotikabehandling tidigt

»Resultaten i sin helhet visar att befintlig diagnostik av neuroborrelios hos barn inte är tillfredsställande.«

Den aktuella avhandlingen rör barn som utreds för neuroborrelios i sydöstra Sverige, ett för *Borrelia* högendemiskt område. Akuta symtom, provsvar och tillfrisknande studerades prospektivt och retrospektivt hos 250 barn med misstänkt neuroborrelios. En jämförelse gjordes med en matchad kontrollgrupp. Dessutom studerades vissa cytokiner i blod och spinalvätska (med ELISPOT-metoden) för att förstå det immunologiska svarets betydelse för förlopp och utläkning. Avhandlingen innehåller också en utvärdering av fyra nya diagnostiska antikroppstest (med ELISA-metoden) vid neuroborrelios hos barn.

Det visade sig att mindre än hälften (41 procent) av barnen med misstänkt neuroborrelios får diagnosen säkerställd med befintliga test, baserade på antikroppar riktade mot ett ytprotein från *Borrelia*-bakterien som kallas flagellin. Således blir diagnosen oklar hos många

barn (59 procent). De fyra nya testen, baserade på antikroppar mot andra ytproteiner (DbpA, BBK32, OspC och IR6), fungerade väl, och om man kombinerade dem kunde diagnosen neuroborrelios säkerställas hos 80 procent av barnen (sensitivitet). Säkerheten (specificiteten) var 100 procent.

Vid den kliniska uppföljningen sex månader senare rapporterade patienterna god utläkning, och inget barn hade återkommande eller allvarliga neurologiska symtom. Barn med perifer facialispares visade sig dock ha kvarstående besvär i viss utsträckning. Två år efter insjuknandet förekom lindrig till måttlig kvarstående facialispares i 22 procent av fallen. Patienterna uppgav svårigheter att sluta ögat, ökat tårflöde, sluddrigt tal och att tillståndet var kosmetiskt störande. I spinalvätskan förekom hög produktion av både interferon- γ (IFN- γ) och interleukin-4 (IL-4) hos barn med neuroborrelios, till skillnad från vuxna patienter som bara uppvisar högt IFN- γ . Dessa resultat stödjer hypotesen att barns immunologiska svar är fördelaktigt för god utläkning av neuroborrelios jämfört med vuxnas.

Inga specifika symtom, laborativa pa-

rametrar, cytokiner eller diagnostiska test visade sig vara kopplade till ökad risk för kvarstående besvär efter neuroborrelios.

Resultaten i sin helhet visar att befintlig diagnostik av neuroborrelios hos barn inte är tillfredsställande. Således är antibiotikabehandling vid klinisk misstanke om neuroborrelios (i kombination med ökat antal mononukleära celler i spinalvätskan) att rekommendera, även om de diagnostiska testen senare visar sig vara negativa.

Slutligen har en poängskala för typiska symtom vid neuroborrelios hos barn konstruerats och föreslås kunna vara användbar som beslutsunderlag för tidig start av antibiotikabehandling, redan innan svar från diagnostiska test finns tillgängliga.

Barbro Hedin Skogman

specialistläkare, barn- och ungdomsmedicinska kliniken, Falu lasarett; Centrum för klinisk forskning Dalarna

Avhandling: Hedin Skogman B. Neuroborreliosis in childhood. Clinical, immunological and diagnostic aspects. Linköping: Linköpings universitet; 2008. Linköping University Medical Dissertations no. 1048.

Egen blodsockermätning vid icke-insulinbehandlad typ 2-diabetes kan försämra livskvaliteten

Ytterligare en randomiserad, kontrollerad studie, den nordirländska ESMON-studien, visar att HbA_{1c} inte förbättras av egna blodsockermätningar vid kost- och/eller tablettbehandlad typ 2-diabetes. Tidigare studier i ämnet har inkluderat patienter som haft typ 2-diabetes i flera år och som därför oftast hunnit skaffa sig erfarenhet av att mäta blodsocker.

ESMON-studien genomfördes på 184 nydiagnostiserade personer utan tidigare erfarenhet av egna blodsockermätningar. De lottades till antingen en grupp som mätte blodsocker (åtta gånger per vecka) eller en kontrollgrupp (inga mätningar). Båda grupperna genomgick samma utbildningsprogram och besökte kliniken var tredje månad för mätning av HbA_{1c} och algoritmbaserad justering av behandlingen. Gruppen som gjorde egna blodsockermätningar fick dessutom ut-

bildning i hur de skulle tolka och agera på sina mätresultat.

Efter ett år hade HbA_{1c} sjunkit lika mycket i båda grupperna, från 8,8 respektive 8,6 procent till 6,9 procent. Däremot fanns en signifikant skillnad i självskattad depression, där gruppen som hade mätt blodsocker hade 6 procent högre depressionsskattningar än kontrollgruppen. Författarna drar slutsatsen att egna blodsockermätningar inte bidrar till förbättrat HbA_{1c}, men däremot i vissa avseenden kan påverka livskvaliteten negativt.

I flertalet av de studier som utvärderat effekterna av egna blodsockermätningar vid icke-insulinbehandlad typ 2-diabetes har forskarna tillämpat samma systematiska modell som vid typ 1-diabetes. Det primära syftet med egna blodsockermätningar vid icke-insulinbehandlad

»Mätningarna bör främst användas som verktyg vid ändring av behandlingen och som trygghet för patienten i speciella situationer.«

typ 2-diabetes bör troligen inte vara att förbättra den metabola kontrollen. Mätningarna bör främst användas som verktyg vid ändring av behandlingen och som trygghet för patienten i speciella situationer.

Karin Wikblad

professor, institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

O'Kane MJ, et al. On behalf of the ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;336:1174-7.

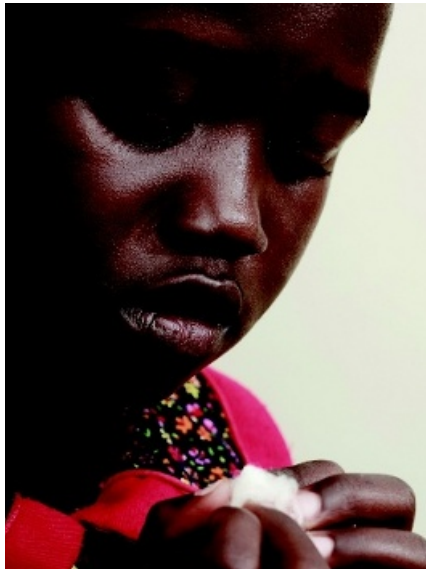
Malariabehandling förbättrade koncentrationsförmågan

Barn i skolåldern som får intermitterande preventiv behandling för malaria har, vid sidan av skyddet för malaria, också lättare att koncentrera sig. Det visar en studie gjord av forskare från Storbritannien som presenteras i tidskriften *Lancet*. Författarna har tittat på närmare 5 000 barn och ungdomar i åldrarna 5 till 18 år. Barnen gick i 30 olika skolor i Kenya och lottades till intermitterande preventiv behandling för malaria alternativt placebo.

Barnen behandlades med amodiaquin i kombination med sulfadoxin/pyrimetamin, som gavs i tre omgångar i intervall om fyra månader. Effekten utvärderades ett år efter behandlingen enligt traditionella malariamått såsom anemi (definierat som Hb under 110 g/l) och förekomst av malariaparasiten i blodet.

Vid sidan av detta undersökte forskarna även i vilken utsträckning barnen kunde koncentrera sig i skolan (»attention span«, alltså den tid då barnen kunde koncentrera sig på en och samma uppgift utan att bli distraherade) och hur de presterade i skolarbetet. Bland de drygt 2 600 barn som gavs behandling noterades betydligt färre fall av anemi än i placebogruppen: 6,3 procent av barnen i behandlingsgruppen uppfyllde kriterierna för anemi, vilket ska jämföras med 12,6 procent i kontrollgruppen. Förekomsten av malariaparasiten i blodet uppgick till mindre än 5 procent i behandlingsgruppen, vilket ska jämföras med hela 39,7 procent hos de placebobehandlade.

Behandlade barn uppvisade betydligt bättre koncentrationsförmåga, definierat som längre »attention span«, än barnen i placebogruppen. Någon statistiskt säkerställd effekt på barnens prestationsförmåga i skolan noterades dock



Barn i skolåldern som får intermitterande preventiv malariabehandling får också lättare att koncentrera sig. Foto: Mauro Fermariello/SPL/IBL

inte. Inte heller noterades någon effekt avseende eventuella hyperaktiva symptom hos barnen.

Studien belyser att de konsekvenser malaria får för drabbade länder ofta sträcker sig långt utanför vad som normalt lyfts fram i termer av dödade eller sjuka. Sjukdomen kan ha så långtgående konsekvenser att den vid sidan av dessa effekter även påverkar barns koncentrationsförmåga. Författarna anser därför att preventiv intermitterande malariabehandling bör övervägas inom de hälsoprogram som administreras genom skolan i malariadrabbade länder.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Lancet. 2008;372:127-38.

gravida knockoutmöss med brist på katekol-O-metyltransferas (COMT) uppvisar en preeklampsiliknande fenotyp [2]. COMT är ett enzym som katalyserar överföring av en metylgrupp från S-adenosylmetionin till katekolaminsubstrat, såsom neurotransmittorerne dopamin, adrenalin och noradrenalin, läkemedlet L-dopa och katekolöstradiol (hydroxiöstradiol); genom metyleringen metaboliseras eller inaktiveras substraten (för översikt, se Haavik et al [3]). En reversibel, specifik och huvudsakligen perifert verkande COMT-hämmare (entakapon, Comtess), som inte bör användas under graviditet, finns i dag registrerad som tillägg till L-dopabehandling vid Parkinsons sjukdom.

Författarna till den aktuella artikeln föreslår följande arbetsmodell för patogenesen vid preeklampsi: En störning i COMT/2-ME-axeln, tex beroende på variation i COMT-genotypen, leder till förhöjda plasmanivåer av hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 α) genom induktion av HIF-1 α i placenta, som i sin tur leder till angiogen dysfunktion, placentär insufficiens och ytlig invasion av trofoblasterna i spiralartärerna och uterusväggen. Den resulterande hypoxin och den placentära insufficiensen kan leda till brist på placentärt derivade östrogener och hydroxiöstradioler, som i sin tur resulterar i ytterligare sänkta nivåer av 2-ME. En ond cirkel har därmed satts i gång [2]. Författarna avslutar med förhoppningen att 2-ME kan användas som diagnostisk markör och möjligen för behandling av preeklampsi i framtiden.

Om COMT-aktiviteten i erythrocyter avspeglar den systemiska COMT-aktiviteten och COMT-aktiviteten i placenta hos gravida hade det varit intressant att undersöka huruvida en genetiskt låg COMT-aktivitet, som beskrivits föreligga hos drygt en femtedel av individerna i vissa populationer [4], predisponerar för preeklampsi.

Daniel Garwicz

ST-läkare, Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Enzymbrist kopplas till preeklampsi

Preeklampsi uppträder hos kvinnor i samband med graviditet och karakteriseras av hypertoni och proteinuri (obligata fynd), ödem, placentär hypoxi, multiorganpåverkan och en ökad risk för eklampsi, dvs neurologiska symptom och generella kramper.

Etiologin till preeklampsi är okänd. Ökad oxidativ stress, vasokonstriktion, endotelcellsdisfunktion, inflammation/

immundysfunktion och koagulationsrubbningar har observerats och har föreslagits ingå i patofysiologin vid preeklampsi (för en översikt på svenska, se Grunewald et al [1]).

Dr Kalluris forskargrupp vid Harvard Medical School och samarbetspartner (däribland den i januari bortgångne angiogenesforskaren Judah Folkman) visar i en artikel publicerad i *Nature* att

1. Grunewald C, et al. Preeklampsi. Multiorgansjukdom som drabbar många gravida. *Läkartidningen*. 2006;103:2296-300.
2. Kanasaki K, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. 2008;453:1117-21.
3. Haavik J, et al. Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes. *Hum Mutat*. 2008;29:891-902.
4. Weinshilboum RM, et al. Inheritance of low erythrocyte catechol-o-methyltransferase activity in man. *Am J Hum Genet*. 1977;29:125-35.

Koppling mellan diabetes och herpes hos afrikaner

Franska forskare visar en koppling mellan humant herpesvirus 8 (HHV-8) och en form av typ 2-diabetes som är vanligt förekommande i Afrika. Rönen presenteras i tidskriften JAMA.

En i västvärlden atypisk form av typ 2-diabetes som drabbar många afrikaner går under namnet ketosis-prone type 2 diabetes mellitus (DM-2). Sjukdomen debuterar normalt med ketoacidosis. Förloppet är akut och kräver intensiv terapi med insulin. Studier har visat på kraftigt nedsatt betacellsfunktion i kombination med insulinresistens hos drabbade individer i samband med insjuknandet. Efter den initialt turbulenta fasen följer sedan ett lugnare skede, och en stor andel av patienterna kan avsluta insulinbehandlingen; studier har exempelvis visat att så många som 40 procent klarar sig utan insulin tio år efter sjukdomsdebuten.

Det snabba insjuknandet i kombination med det i det närmaste reversibla sjukdomsförloppet har gjort att många spekulerar över om en infektion är orsaken till sjukdomen. Den aktuella studien tittar på möjligheten att en virusinfektion ligger bakom. Förekomsten av ketosis-prone DM-2 är som nämnts betydligt högre i Afrika, vilket resulterat i att forskarna tittat på vanligt förekommande virus i just Afrika.

HHV-8 förekommer endemiskt i stora delar av Afrika, och i områden söder om Sahara tros upp emot hälften av invånarna vara bärare av viruset eller ha antikroppar mot det. Författarna har undersökt 187 afrikaner med diabetes. Av dessa hade 81 ketosis-prone DM-2 och övriga 106 en annan form av DM-2. Gruppen har jämförts med 90 friska individer utan diabetes som motsvarar försöks-

personerna avseende ålder och kön. Förekomst av antikroppar mot HHV-8 har analyserats, och det visade sig att bland individerna med ketosis prone DM-2 fanns antikroppar hos 88 procent av patienterna, vilket ska jämföras med 15 procent av patienterna med annan typ av DM-2. I kontrollgruppen detekterades antikroppar hos 40 procent av deltagarna.

Forskarna konstaterar att man hittar en stark koppling mellan HHV-8-antikroppar och ketosis-prone DM-2, då antikroppar mot viruset var sex gånger vanligare hos patienter med ketosis-prone DM-2 än hos individer med annan typ av DM-2.

Vid sidan av antikroppar har forskarna dessutom letat efter själva viruset hos nydebuterade diabetiker. De har undersökt en grupp diabetiker där man haft tillgång till blod taget i samband med att personerna insjuknade i diabetes. Totalt fanns blod från 13 individer med ketosis-prone DM-2. Hos sex av dessa detekterades DNA från HHV-8 i blodet. Man tittade även på blod taget i samband med insjuknande från nio patienter med annan form av DM-2. Bland dessa hittades inte DNA från HHV-8 hos någon patient.

För att komplettera studien ytterligare gjordes dessutom en in vitro-studie för att analysera virusets förmåga att tränga in i och infektera humana betaceller. Försöken bekräftar att HHV-8 är kapabelt till detta. De aktuella rönen måste dock replikeras i fler och större studier, skriver författarna slutligen.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

JAMA. 2008;299:2770-6.



Foto: Jason KeVini/SPL/IBL

3,5 procent av alla kirurgiska ingrepp utförs i låginkomstländer, vars invånare utgör 35 procent av jordens befolkning. Bilden: Klinik för ögonkirurgi i Kenya.

Ojämnt fördelade kirurgiska insatser

Globalt görs varje år ca 230 miljoner större kirurgiska ingrepp (»major surgery«), men fördelningen av dessa är mycket ojämn. Det konstaterar en grupp forskare från USA i en studie presenterad i tidskriften Lancet. Studien bygger på data från 192 länder, samtliga medlemsländer i Världshälsoorganisationen WHO. Data om antal kirurgiska ingrepp har inhämtats från bl a hälsomyndigheter i respektive land och från publicerade studier.

Ett större kirurgiskt ingrepp har definierats som ett ingrepp som sker i en operationssal och som omfattar excision, excision och manipulering av vävnad under narkos eller med lokalbedövning. Studien avser helåret 2004, och författarna bedömer att det då gjordes totalt 234 miljoner kirurgiska ingrepp globalt. Fördelningen av de kirurgiska resurserna är dock oenkligen ojämn.

I länder som lägger små belopp på sjukvård, mindre än 100 dollar per år och invånare, gjordes i genomsnitt 295 ingrepp per 100 000 invånare och år. Det ska jämföras med länder som lägger mer än 1 000 dollar på sjukvård per invånare och år, där motsvarande siffra är 11 110 ingrepp, vilket alltså innebär att större kirurgiska ingrepp allt annat lika är mer än 30 gånger så vanligt i dessa länder.

Författarna konstaterar att invånare i låginkomstländer (sjukvårdskostnader under 100 dollar per år och invånare) utgör närmare 35 procent av jordens befolkning. Samtidigt görs bara 3,5 procent av alla större kirurgiska ingrepp i dessa länder. Att en stor del av jordens befolkning i princip står utan möjlighet till kirurgisk vård är ett gigantiskt problem som måste lyftas högre på globalhälsans agenda, anser författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Lancet. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60878-8

Prenumerera på Läkartidningen!

Ring 08-790 33 41

Utmanande saklig **Läkartidningen**

