

Svårdiagnostiserad sjukdom efter fästingbett

Ännu en fästingöverförd bakterie som finns i Sverige har kopplats till allvarlig sjukdom hos människa. Bakterien har det provisoriska namnet *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* (CNM). (Enligt de internationella reglerna för namngivning av bakterier, International Code of Nomenclature of Bacteria, bör ordet *Candidatus* föregå bakteriens namn om denna är väl beskriven utan att man lyckats isolera den och hålla den i odling.)

CNM har visat sig vara nära släkt med några tidigare väl kända humanpatogena fästingöverförda rickettsier tillhörande släktena *Anaplasma* och *Ehrlichia*. De är intracellulära bakterier, som för närvarande är mycket svåra eller omöjliga att isolera och hålla i odling. För sju år sedan beskrevs CNM-bakterien, som forskare hade funnit i brunrättan och fästingar på den japanska ön Mikura. Samma bakterie har därefter påvisats i gnagare och fästingar, inklusive den hos oss vanliga *Ixodes ricinus*, i flera länder i Europa och Asien.

Några mycket allvarliga sjukdomsfall beskrevs förra året från Sverige [1], Tyskland [2] och Schweiz [3]. Det visade sig att CNM hade orsakat mycket allvarlig sepsis hos patienterna. De hade samtliga nedsatt allmäntillstånd: en av dem hade nyligen hjärtopererats, två hade ett kraftigt sänkt immunförsvar bla på grund av immunsuppressiv behandling. En fjärde kom in medvetlös till sjukhuset. Han hade ett brustet aneurysm och intracerebrala och subaraknoidala blödningar och avled efter åtta dagar på sjukhuset. I samband med bitt av en CNM-infekterad fästing tycks bakterien kunna infektera världens leukocyter. CNM-bakterierna förökar sig därefter till höga nivåer i blodet hos personer med förändrad immunförsvar. Trots det kunde CNM-infektionen inte påvisas med konventionella diagnosmetoder hos någon av patienterna. Påvisning med PCR av 16S-rRNA-genen hos eventuella bakterier i blodprov och efterföljande gensekvensering var nödvändig för att diagnostisera CNM-infektionen.

I en helt färsk rapport av forskare vid Lunds universitet visas att CNM är en vanlig infektion i skogssork, åkersork och skogsmöss i södra Sverige [4]. Det är



Olika gnagare, som finns i Sverige, är förmodligen värdjur för bakterierna CNM och *Borrelia miyamotoi*. Bilden: mindre skogsmus, *Apodemus sylvaticus*.

Foto: Thomas GT Jaenson

alltså i smågnagare och fästingar som CNM-bakterien naturligt förekommer. Och det är infektiösa fästingar som kan överföra bakterien till människor.

Samtliga fyra patienter i vilkas blod CNM påvisades hade ett försämrat allmäntillstånd. Huruvida CNM orsakar sjukdom endast hos sådana personer vet vi ännu inte. Men att en CNM-infektion försämrar immunförsvaret är uppenbart. Samtidig infektion av *Anaplasma phagocytophilum*, som är närbesläktad med CNM, och en annan fästingöverförd mikroorganism, tex *Borrelia burgdorferi sensu lato*, anses orsaka en betydligt allvarligare sjukdomsbild än infektion med bara en av organismerna. På ett liknande sätt är det troligt att bitt av en dubbel- eller trippelinfekterad fästing, där CNM utgör en del av dosen av potentiella patogener, orsakar allvarligare symtom än bitt då fästingen injicerar bara en av de potentiella patogenerna.

Thomas GT Jaenson
professor, medicinsk entomologi,
institutionen för organismbiologi,
Uppsala universitet

1. Welinder-Olsson C, et al. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1956-9.
2. von Loewenich FD, et al. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2630-5.
3. Fehr JS, et al. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1127-9.
4. Andersson M, et al. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1716-8.

Fler drabbas av bröstcancer

Det globala antalet kvinnor som drabbas av bröstcancer har nästan tredubblats under de senaste 30 åren. Det visar en uppmärksam studie i *Lancet*.

Studien omfattar 187 länder världen över, och författarna har samlat in data från över 300 cancerregister som sträcker sig över perioden 1980 till 2010. Man har tittat på förekomst och mortalitet i både bröst- och cervixcancer för kvinnor över 15 års ålder.

Författarna beräknar att antalet kvinnor världen över som årligen drabbas av bröstcancer uppgick till 641 000 år 1980 och till 1 643 000 under 2010, vilket motsvarar en genomsnittlig årlig ökning på ca 3,1 procent. Tittar man på dödlighet i bröstcancer globalt har den ökat i absoluta tal men inte lika snabbt som incidensen. År 1980 beräknades 250 000 kvinnor ha avlidit i bröstcancer, jämfört med 425 000 under 2010.

Vad den globala ökningen av bröstcancerfall beror på är en komplex fråga. I en kommentar, även den publicerad i *Lancet*, konstateras att ökningen delvis har drivits av att det i dag finns fler kvinnor som befinner sig i det åldersspann då man normalt drabbas av sjukdomen, men det är inte hela förklaringen. Andra faktorer som tex livsstil och kost spelar sannolikt också in. När det gäller cervixcancer har man inte noterat en lika kraftig ökning i antalet sjukdomsfall: från 378 000 år 1980 till 454 000 i fjol, vilket motsvarar en genomsnittlig årlig ökning med 0,6 procent. Dödligheten i cervixcancer har inte förändrats markant över perioden.

Geografiskt kan utvecklingen sammanfattas med att allt fler kvinnor i fattiga länder drabbas av och avlider till följd av särskilt bröstcancer och att en allt större andel av det totala antalet drabbade och avlidna numera återfinns i fattiga länder. Detta illustreras av att år 1980 kom 65 procent av alla bröstcancerdrabbade från västländer, vilket ska jämföras med fjolåret, då det rörde sig om strax under 50 procent. Bidragande till utvecklingen är att kvinnor i västvärlden ges tillgång till screening samt medicinering och vaccination, medan

»... att en allt större andel av det totala antalet drabbade och avlidna numera återfinns i fattiga länder.«

Ny fästingöverförd sjukdom

En »ny« typ av fästingöverförd återfallsfeber som orsakas av bakterien *Borrelia miyamotoi* beskrivs av ryska forskare i samarbete med amerikanska i oktobernumret av *Emerging Infectious Diseases* [1]. En av de två fästingarter som sannolikt överför *B miyamotoi* finns i Sverige. Det är den vanliga fästingen *Ixodes ricinus*. Redan för elva år sedan fann svenska forskare *B miyamotoi*-liknande bakterier i svenska fästingar [2], men det har inte gått att koppla den bakterien till någon sjukdom förrän nu [1].

B miyamotoi tillhör en grupp av bakterier som orsakar återfallsfeber. Den ingår alltså inte i den hos oss mer kända gruppen av *Borrelia*-bakterier som orsakar Lyme-borrelios eller klassisk borrelios. Sjukdomstecknen och symtomen som uppträdde hos de ryska patienterna med *B miyamotoi*-infektion liknade ändå under de första sjukdomsveckorna i flera avseenden dem som förekommer vid klassisk Lyme-borrelios, dvs en influensaliknande bild med feber, huvudvärk, frysningar, trötthet och muskelsmärk. Men *miyamotoi*-sjukdomen hade ett snabbare insjuknandeförlopp: tiden från de första symtomen till inläggning på sjukhus var kortare och febern högre. Om patienten inte behandlades med antibiotika återkom febern.

Miyamotoi-patienterna låg i genomsnitt dubbelt så lång tid (20 dagar) på sjukhus som patienterna med Lyme-borrelios. Den återkommande febern, återfallsfebern, är antagligen typisk vid obehandlad *miyamotoi*-sjukdom. Vid Lyme-borrelios uppträder ofta men inte alltid ett eller flera erythema migrans. För att inte klassas som en vanlig inflammatorisk reaktion efter ett fästingbett ska diametern på ett erythema migrans vara större än en femkronas.

Antagligen uppträder erythema migrans inte vid infektion med enbart *B miyamotoi*. Men fyra av de 46 ryska patienterna, som klassificerades som sjuka av en *B miyamotoi*-infektion, hade ändå erythema migrans. Detta tolkades som att de hade en samtidig infektion med *B burgdorferi sensu lato*.

Borrelia miyamotoi sensu lato, dvs *B miyamotoi*-liknande bakterier, finns i fästingen *Ixodes ricinus*, bla i Blekinge, Östergötland och Stockholmstrakten [2, 3]. Även i andra europeiska länder har bakterien påvisats, oftast i låg prevalens: ca 1 procent av insamlade fästingar var infekterade.

Ixodes ricinus är i Sverige välkänd som överförare av flera andra sjukdomsframkallande *Borrelia*-arter, nämligen *B burgdorferi*, *B garinii* och *B afzelii*, vilka orsakar Lyme-borrelios. Även *B lusitaniae* och *B valaisiana* finns här [2, 3] och misstänks vara patogena [4]. Den vanliga fästingen sprider i Sverige ytterligare flera sjukdomsorsakande agens: TBE-viruset, bakterierna *Anaplasma phagocytophilum*, *Neorhlichia mikurensis*, *Rickettsia helvetica* och *Francisella tularensis* samt protozoerna *Babesia divergens* och *Babesia microti*.

En och samma fästing kan vara infekterad med flera av dessa patogener samtidigt. Den person som har otur att bli biten av en sådan multiinfekterad fästing kan naturligtvis bli mycket sjuk, och diagnosen eller, rättare, diagnoserna blir självfallet komplicerade.

Även om det är mycket troligt att även de europeiska populationerna av *B miyamotoi sensu lato* orsakar sjukdom hos människa så återstår det att bevisa detta vetenskapligt. Huruvida *B miyamotoi* är inblandad i uppkomsten av en del fall av svårbehandlad kronisk borrelios kommer nog också att bli föremål



Svepelektromikroskopfoto: Gary Wolfe och Thomas G.T. Jaenson

Den i Sverige vanliga fästingen *Ixodes ricinus* är trolig överförare av bakterierna *Borrelia miyamotoi* och *Neorhlichia mikurensis* mellan olika smågnagare och ibland även från smågnagare till människa. Det är den ca 1,5 mm långa nymfen (bilden) som misstänks vara det stadium av fästingen som oftast överför infektionerna till människan.

för studier. Slutligen: Vilken sjukdom står näst i tur att visa sig vara orsakad av en mikroorganism eller ett virus som överförs av vår vanliga fästing?

Thomas G.T. Jaenson
professor, medicinsk entomologi,
institutionen för organismbiologi,
Uppsala universitet

1. Platonov AE, et al. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1816-23.
2. Fraenkel CJ, et al. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3308-12.
3. Wilhelmsson P, et al. *J Clin Microbiol.* 2010;48:4169-76.
4. Rudenko N, et al. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2011;2:123-8.

kvinnor i låginkomstländer inte har samma möjligheter. Skillnaderna i mortalitet mellan fattiga och rika länder illustreras tydligt av att man i dag noterar 2,3 dödsfall i bröst- eller cervixcancer i fattiga länder för varje dödsfall i västvärlden. Tittar man på just cervixcancer noteras särskilt stora skillnader mellan fattiga och rika länder. 76 procent av alla sjukdomsfall globalt sker i dag i utvecklingsländer, och hela 22 procent i länder i Afrika söder om Sahara.

Komplikationer kopplade till graviditet och förlossning har länge varit den

vanligaste dödsorsaken bland kvinnor under 50 års ålder i utvecklingsländer, men om den rådande trenden håller i sig hotar bröst- och cervixcancer snart att skörda lika många människoliv som graviditets- och förlossningsrelaterade komplikationer i fattiga länder. Detta innebär att många länder måste satsa på screening och behandling för att få bukt med problemen, skriver författarna, som också understryker att ökningen av bröst- och cervixcancer ofta negligeras av hälsomyndigheter i många fattiga länder. Situationen på global och sär-

skilt nationell basis ofta är svår att generalisera då man funnit stora skillnader avseende incidens och mortalitet både mellan närliggande länder och inom länder. Dessutom bygger studien på ett stort antal olika material och register som ställs samman med de problem det är behäftat med.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Forouzanfar MH, et al. *Lancet.* Epub 15 sep 2011.
doi:10.1016/S0140-6736(11)61351-2

God effekt av SSRI och KBT vid tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Tvångssyndrom (OCD, obsessive-compulsive disorder) är relativt vanligt; prevalensen anges ofta till omkring två procent. Farmakologisk behandling med SSRI-preparat brukar ge bra resultat, men ofta kvarstår symtomen. Dessutom krävs inte sällan ganska höga doser läkemedel.

I JAMA presenteras en studie kring effekten av kognitiv beteendeterapi (KBT) i kombination med SSRI för barn och ungdomar med OCD. Studien har bedrivits vid tre amerikanska centra och omfattar 124 barn och ungdomar mellan 7 och 17 års ålder med OCD. Deltagare med andra psykiatriska diagnoser vid sidan av OCD har inte inkluderats. Samtliga deltagare hade, trots behandling med SSRI i öppenvården, minst 16 poäng på den 40-gradiga skalan Children's Yale-Brown obsessive compulsive scale (CY-BOCS). Hälften hade prövat ett SSRI-preparat, medan resterande deltagare prövat minst två olika preparat. Samtliga deltagare fick SSRI-behandling. För detta tilldelades de en barnpsykiater som träffade patienterna vid sju tillfällen om vardera 35 minuter under den tolv veckor långa perioden då studien pågick.

Deltagarna lottades dessutom till tre olika behandlingsalternativ. En grupp gavs vid sidan av farmakologisk behandling KBT, som gavs av en särskild terapeut och omfattade 14 entimmeslånga möten under de tolv veckorna. En

grupp gavs vad man kallar KBT-instruktioner, dvs instruktioner i hur KBT går till (men inte själva behandlingen) och gavs av barnpsykiatern efter att denna gått igenom den farmakologiska behandlingen under de ordinarie sju mötena kring medicinering. Dessa möten blev då 10–15 minuter längre än vad de var om man endast diskuterade medicinering. En kontrollgrupp gavs endast medicinering med SSRI.

Symtomen skattades då studien påbörjades samt efter tolv veckor enligt skalan CY-BOCS. Man har undersökt hur stor andel av barnen i respektive grupp som hade en reduktion på minst 30 procent enligt skalan när man jämförde utgångsvärdet med resultatet efter tolv veckor.

Det visade sig att 30 procent av bar-

nen som behandlats endast farmakologiskt uppfyllde detta. I gruppen som fått kombinationen farmaka och KBT var andelen 68,6 procent. I gruppen som fick KBT-information och SSRI var andelen 34 procent, vilket innebär att kombinationen KBT-information och SSRI inte var statistiskt bättre än enbart medicinering.

Forskarna konstaterar att KBT tycks ge god effekt som tillägg till farmakologisk behandling vid OCD hos barn och ungdomar. Det är därför viktigt att KBT erbjuds som komplement till rent farmakologisk behandling, skriver de.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Franklin ME, et al. JAMA. 2011;306:1224-32.

Undvik kombinationen trimetoprim-sulfametoxazol och spironolakton

Intag av trimetoprim-sulfametoxazol vid pågående spironolaktonbehandling ökar risken för hyperkalemi, enligt en studie i BMJ. Trimetoprim-sulfametoxazol har visats ha amiloridliknande effekter och kan minska kaliumutsöndringen i urin med 40 procent. Denna antikaliuretiska effekt kan predisponera för hyperkalemi hos sårbara individer.

I en kanadensisk studie undersöktes kopplingen mellan förskrivning av trimetoprim-sulfametoxazol och risken för hyperkalemi. Dessutom granskades möjliga kopplingar till andra antibiotika (nitrofurantoin, amoxicillin och norfloxacin). Detta gjordes i en fall-kontrollstudie inbäddad i en större kohort spironolaktonanvändare som identifierades via ett läkemedelsregister. Samtliga deltagare var 66 år eller äldre (registret gällde pensionärer).

I en kohort på drygt 165 000 spironolaktonbehandlade kunde 248 fall av sjukhusinläggning på grund av hyperkalemi identifieras, som skett inom två veckor från förskrivning av något av de antibiotika studien fokuserade på, och matchades med kontroller som behandlades med spironolakton plus antibiotika men som inte fått någon känd hyperka-

lemi. Runt 11 procent i den totala kohorten hade förskrivits trimetoprim-sulfametoxazol.

Bland hyperkalemifallen var det vanligare att ha fått trimetoprim-sulfametoxazol än något av de andra studieantibiotika. Detta innebär i en multivariat analys betydligt högre risk för hyperkalemi (oddskvot 12,4; 95 procents konfidensintervall 7,1–21,6) i trimetoprim-sulfametoxazolgruppen än i referensgruppen amoxicillin. Denna analys justerade för störfaktorer såsom andra läkemedel och komorbiditet. Inga biologiska mätvärden fanns dock att tillgå i denna registerstudie.

Författarnas tolkning är att kombinationen trimetoprim-sulfametoxazol och spironolakton i görligaste mån ska undvikas och att medvetenheten om detta behöver öka i läkarkåren. I de fall där kombinationen ändå förekommer bör S-kalium noga övervakas.

Karin Sundström
läkare, doktorand, Karolinska institutet,
Stockholm

Antoniou T, et al. BMJ. 2011;343:d5228.
doi:10.1136/bmj.d5228



Foto: SPL/IBL

Kombinationen SSRI och KBT gav bättre symtomlindring än enbart SSRI vid tvångssyndrom hos unga