

# Stark ärftlighet för varicer bland svenskar, visar nationell studie

**AUTOREFERAT.** En artikel som publicerats i British Journal of Surgery rapporterar ärftliga risker för varicer i en nationell epidemiologisk studie på basen av de svenska slutenvårds- och multigenerationsregistren.

Varicer kännetecknas av slingriga och vidgade vener, som framför allt uppträder på underbenen. Cirka en tredjedel av befolkningen drabbas. De flesta individer med varicer har inga symtom. Många kommer dock att få besvär i form av tyngdkänsla, bensvullnad, tromboflebiter, hudförändringar och bensår. De flesta varicer är primära; endast en minoritet är sekundära. Etiologin till primära varicer är oklar. Inget genetiskt lokus för varicer har ännu hittats. Det finns dock mindre fall-kontrollstudier som påvisat ärftlighet för varicer. Oftast är emellertid informationen om släktingar baserad på intervjuer eller frågeformulär, vilket medför bias. Det finns därför behov av större studier med objektiv metodik som karakteriserar de ärftliga riskerna för varicer.

**Världens första** nationella kohortstudie innefattar alla svenska medborgare födda 1932 eller senare (0–76 år gamla) som diagnostiserats med varicer i Slutenvårdregistret åren 1964–2008. Med



Foto: SPL/BL

Cirka en tredjedel av Sveriges befolkning är drabbad av varicer.

hjälp av Multigenerationsregistret kunde familjära risker beräknas för individer som har drabbade släktingar (syskon och/eller föräldrar med varicer). Risken för individer med en drabbad make/maka beräknades också som ett mått på familjära icke-genetiska faktorer. Totalt hade 39 396 individer sjukhusvårdats för varicer. Majoriteten (70 procent) var kvinnor. 67 procent av de drabbade var i åldern 30–49 år. Att ha ett syskon med varicer medförde en

nära trefaldig riskökning att drabbas av sjukhusvårdkrävande varicer, och för individer med två syskon drabbade av varicer var risken hela sex gånger större. Om man hade minst en förälder med varicer var risken 2,4 gånger större, och om båda föräldrarna var drabbade var risken 5,5 gånger ökad. En signifikant men mer modest riskökning (1,7) sågs om make/make var drabbad av varicer.

**Studien visar på** en stark familjär aggregation, vilket indikerar att det finns viktiga genetiska faktorer som predisponerar för varicer. Det finns även till viss del familjära icke-genetiska komponenter då risken var ökad även hos makar. Risken var emellertid betydligt högre för barn eller syskon till drabbade individer. Studien öppnar för molekylärgenetiska studier för att kartlägga bakomliggande etiologi.

**Bengt Zöller**  
docent

**Kristina Sundquist**

professor; båda Centrum för primärvårdsforskning, Lunds universitet och Region Skåne, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Br J Surg. 2012;99:948-53.

## Tre studier av myelompreparatet lenalidomid

I New England Journal of Medicine presenteras tre fas 3-studier av preparatet lenalidomid mot multipelt myelom. Preparatet är ett derivat av det redan godkända läkemedlet talidomid.

**Två av studierna** avser underhållsbehandling efter benmärgstransplantation. Den ena omfattade 460 patienter under 71 års ålder som genomgått stamcellstransplantation för myelom, där en grupp lottades till daglig behandling med lenalidomid fram till eventuell sjukdomsprogression och en grupp var kontroller. Man noterade en mediantid fram till sjukdomsprogression på 46 månader hos behandlade och 27 månader hos kontroller. Den andra studien omfattade 614 patienter under 65 års ålder som benmärgstransplanterats. Här noterades ett liknande resultat med 41 månaders progressionsfri överlevnad

för behandlade jämfört med 23 månader för kontrollerna. Den tredje studien avser patienter som av olika anledningar inte benmärgstransplanterats. För obehandlade var den progressionsfria medianöverlevnaden 14 månader mot 31 månader för behandlade. Störst överlevnadsfördel noterades för patienter mellan 65 och 75 år.

Ett observandum är att risken att drabbas av en ny malignitet, förutom myelom, var ökad hos de behandlade. Denna riskökning kan inte förklaras av att de som behandlats lever längre och därigenom har ökad risk för malignitet. Vad riskökningen beror på är oklart, men den måste man givetvis ta hänsyn till i valet av behandling.

**Resultaten** kommenteras på ledarplats under rubriken »Lenalidomide in myeloma – a high-maintenance friend«.

Där ifrågasätts om progressionsfri överlevnad verkligen är bästa effektmått mot bakgrund av risken för en ny malignitet. I stället föreslås total överlevnad (overall survival).

En annan aspekt som lyfts fram är kostnaden. Varje 10 mg tablett av lenalidomid går lös på 448 dollar, motsvarande 3 200 kronor. Ett års behandling kostar 163 000 dollar – över en miljon kronor med dagens kurs. Då är det dessutom endast kostnaden för läkemedlet som är inkluderad; kostnaden för tex administration av preparatet och monitorering av biverkningar tillkommer.

**Anders Hansen**  
leg läkare, frilansjournalist

Palumbo A, et al. N Engl J Med 2012; 366:1759-69.  
McCarthy P, et al. N Engl J Med. 2012;366:1770-81.  
Attal M, et al. N Engl J Med. 2012;366:1782-91.

## Fetma hos modern kopplad till neonatal dödlighet

Nyfödda barn till kvinnor med fetma i Afrika söder om Sahara löper ökad risk att avlida under de två första dagarna efter förlossningen. Det visas i en studie som presenteras i Lancet.

**Studien omfattar** data från 27 länder i Afrika söder om Sahara, och totalt har forskarna tittat på 81126 graviditeter under perioden 2003–2009. Den primära frågeställningen har varit om det finns en koppling mellan neonatal död (definierad som att barnet avled inom fyra veckor efter födseln) och moderns BMI, där uppgifter om vikt och längd har inhämtats efter förlossningen.

Det visade sig att närmare 20 procent, 15518 av de 81126 kvinnorna, var överviktiga (BMI över 25). Cirka 5 procent, 4266, uppfyllde kriterierna för fetma (BMI över 30). Därtill var 64 procent, 52006, normalviktiga (BMI 20–25) medan 17 procent, 13 602, var underviktiga. Den neonatala dödligheten var totalt 16 per 1000 barn, vilket naturligtvis är högt enligt västvärldens måttstock; siffran ligger kring 4 per 1000 i rika länder. Det visade sig att den neonatala dödligheten var ökad med 46 procent (95 procents konfidensintervall, KI, 1,11–1,91) för barn till kvinnor med fetma jämfört med barn till normalviktiga.

**När man tittade** närmare på siffrorna upptäcktes att det var särskilt under de två första dagarna efter förlossningen som dödligheten var ökad för barn till mödrar med fetma: då var ökningen hela 62 procent (95 procents KI 1,11–2,37). För barn till överviktiga kvinnor var risken ökad med 32 procent jämfört med normalviktiga. För den övriga perioden, dvs efter dag 2 och fram till och med dag 28, noterades ingen statistisk säkerställd skillnad i dödlighet mellan barn till kvinnor med fetma och barn till normalviktiga kvinnor. Detta är en indikation på att den ökade dödligheten vid fetma kan bero på komplikationer kopplade till förlossningen.

En uppenbar begränsning med studien är att man inte haft tillgång till kvinnornas BMI före graviditeten. Siffrorna är inte desto mindre alarmerande, konstateras i en kommentar till artikeln.

**Afrika söder om Sahara** har hög spädbarnsdödlighet. Samtidigt är proble-

## NMDA-receptorers roll för det spatiala minnet omvärderas

Hippocampus är ett viktigt område i hjärnan för vårt minne. Den sk NMDA-receptorn uttrycks i neuron i hippocampus och tros bli spela en viktig roll för det spatiala minnet (dvs när vi lär oss att hitta och orientera oss i omgivningen). Nu presenteras en studie i Nature Neuroscience där detta ifrågasätts.

Författarna har använt sig av genetiskt modifierade möss som saknar NMDA-receptorer i pyramidceller och i gyrus dentatus i hippocampus. Tekniken som används för att slå ut receptorn i just dessa regioner i hjärnan på djuren är nyutvecklad. Mössen har därefter genomgått Morris water maze, ett väl etablerat test för spatialt minne.

**Testet bygger på** att mössen får simma i en liten bassäng fylld med grumligt vatten. Det finns en dold plattform strax under vattenytan på vilken djuren kan stå så att de slipper simma. När de nått denna lyfts de upp ur vattnet. Det gäller således för djuren att hitta plattformen för att slippa vara i vattnet. Djuren får först simma runt och lära sig hitta plattformen. Till sin hjälp att lokalisera sig har de visuella landmärken. När djuren senare sänks ned i vattnet undersöker man hur lång tid det tar för dem att, med hjälp av landmärkena som orientering, simma till den. När man jämförde möss med NMDA-receptorn utslagen med vanliga möss visade sig båda grupperna hitta till plattformen lika snabbt, vilket tolkas som att djuren med utslagen NMDA-receptor inte fått sitt spatiala minne utslaget.

**Men när forskarna** gjorde försöket lite mer komplicerat hände något. Man införde nämligen en blinkande lampa som stod på plattformen och markerade denna. Det fanns också ytterligare en

men med övervikt och fetma, i ett globalt perspektiv, ganska begränsade i regionen, vilket visas i den aktuella studien där bara 5 procent av kvinnorna uppfyllde kriterierna för fetma. Övervikt och fetma ökar dock mycket snabbt i regionen, vilket kan komma att få svå-

**»Siffrorna är inte desto mindre alarmerande, konstateras i en kommentar till artikeln.«**



Foto: Colourbox

**Med flera olika informationskomponenter** att ta hänsyn till tycktes det spatiala minnet vara sämre hos möss med utslagen NMDA-receptor.

blinkande lampa i bassängen där det inte fanns en plattform, dvs en falsk markering för plattformen. För djuren fanns det således dels vanliga visuella landmärken att följa, dels blinkande lampor. Om de valde att följa någon av lamporna riskerade de att bli lurade. Detta innebär att djuren måste lära sig att använda visuella landmärken för plattformen och strunta i lamporna då dessa riskerar leda dem fel.

I detta försök visade det sig att möss utan NMDA-receptorn hade betydligt svårare att hitta plattformen. Det innebär att deras spatiala minne tycktes sämre när det fanns flera olika informationskomponenter att ta hänsyn till. Kanske är det så, spekulerar forskarna, att NMDA-receptorn påverkar beslutsfattande baserat på det spatiala minnet snarare än minnet i sig.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Bannerman D, et al. Nat Neurosci. 2012;15(8):1153-9. doi:10.1038/nn.3166

ra konsekvenser avseende spädbarnsdödligheten kommande år. Det är också viktigt att medvetandegöra människor om att ökad risk för neonatal dödlighet är ytterligare en aspekt av den stora sjukvårdsbörda som orsakas av övervikt/fetma.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Cresswell J, et al. Lancet. Epub 8 aug 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)60869-1

# Ouppmärksammas fästingöverförd infektion

En »ny« fästingöverförd infektion som orsakas av bakterier tillhörande gruppen fläckfeber (spotted fever)-rickettsier har beskrivits av svenska forskare i en serie publikationer. Den fästingart, den vanliga hårdskaliga färfästingen *Ixodes ricinus*, som överför infektionen finns i Sverige men har även påvisats i stora delar av Europa och Asien.

I en nyligen rapporterad serologisk studie i sydöstra och mellersta delen av Sverige av patienter med misstänkt Lyme-borreliosis, feber eller luftvägsbesvär efter fästingbett uppvisade 6 procent av patienterna i parade serum serologiskt stöd för Rickettsiainfektion. Infektionen förekom både enskilt och, i hälften av fallen, samtidigt med Lyme-borreliosis [1]. Symtombilden gav liten vägledning i relation till orsakande agens, varför diagnosen behöver grundas på molekylärbiologisk diagnostik.

Redan för 14 år sedan fann svenska forskare *Rickettsia helvetica*-bakterien i svenska fästingar, men det har tagit flera år innan utbredningen och sambanden med sjukdom klarnat. *R. helvetica* tillhör en grupp av intracellulära bakterier, fläckfeberrickettsier, som är kända för att ge febersjukdom, ofta kombinerad med ett finprickigt utslag (som är bakgrunden till bakteriegruppens namn). Sjukdomstecknen och symtomen vid infektion påminner i flera avseenden om dem vid Lyme-borreliosis, dvs en influensaliknande bild med feber, huvudvärk, frysningar, muskelvärk och trötthet.

Det förefaller dock som om en del av patienterna har ett mer långdraget efterförlopp med trötthet och muskelvärk än vad man vanligen ser vid Lyme-borreliosis. Det finprickiga utslaget är inte lika vanligt som vid infektion med an-



Foto: SPL/BL

Hundloppa, förmodad bärare av *Rickettsia*.

dra rickettsier, vilket innebär att infektionen är svårare att känna igen. Det har även rapporterats allvarliga tillstånd i form av septisk feber, där bakterien finns i blodet, hjärtmuskelinflammation och fall med hjärnhinneinflammation, där bakterien med flera metoder påvisats i ryggmärgsvätska. Till en början var det oklart om bakterien gav sjukdom hos människa, men efter de rapporterade fallen av hjärnhinneinflammation uppfördes bakterien på CDC:s officiella lista över humanpatogener.

Ytterligare en *Rickettsia*art, *R. felis*, har i Sverige knutits till fall med hjärnhinneinflammation. Bakterien upptäcktes 1990 i kattloppor i USA och har därefter rapporterats från de flesta kontinenter men först sedan 2010 varit känd i Sverige. Bland de fall som beskrivits från andra länder har man sett liknande allmänna symtom som för *R. helvetica* men även allvarligare tillstånd med lever- och lunginflammation. Ingen vektor för bakterien har ännu påvisats i Sverige. I de studier som gjorts har ingen förekomst påvisats i fästing, utan den för-

modade bäraren av bakterien är hund- och/eller kattloppor eller kvalster.

De dokumenterade fallen av hjärnhinneinflammation som rapporterats för både *R. helvetica* och *R. felis* [2] uppvisade en klinik som lätt uppfattas som orsakad av virusinfektion, en bedömning som ytterligare försvåras av att Rickettsiainfektionen kan bidra till reaktivering av en latent virusinfektion som herpes. Celltalen i ryggmärgsvätskan har varit låga och med måttlig påverkan av inflammatoriska markörer. Då gängse bakteriologisk diagnostik normalt inte påvisar dessa agens och frågeställningen vid utredning hittills inte varit uppmärksammas så har diagnosen inte ställts.

**Rickettsios** är en endemisk inhemsk smitta som förekommer motsvarande fästingens utbredningsområde, men alla rickettsier är inte fästingöverförda. Hur stort mörkertalet av infekterade oupptäckta fall är återstår att ta reda på, men infektionen förekommer både isolerat och tillsammans med övrig fästingöverförd smitta, varför symtombilden kan bli komplex. Penicillin har ingen effekt på denna infektion, som oftast behandlas med tetracykliner eller kinoloner, vilket motiverar att specifik diagnos ställs. Eftersom efterförloppet ibland varit långdraget kan gruppen »kronisk borreliosis« också vara av intresse att studera.

**Kenneth L Nilsson**  
docent, överläkare,  
avdelningen för klinisk mikrobiologi,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

1. Lindblom A, et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2012. doi:10.1007/s10096-012-1742-3
2. Lindblom A, et al. Scand J Infect Dis. 2010;42:906-9

## Lovande data om vaccin mot denguefeber

I Lancet presenteras lovande data om ett vaccin mot denguefeber, en virus-sjukdom som årligen drabbar ca 100 miljoner människor världen över.

Det vaccin som nu testats i en fas 2-studie är inte ett »slutgiltigt« vaccin men kanske ett steg på vägen. Studien omfattar 4 002 friska thailändska barn mellan 4 och 11 år. Två tredjedelar av dessa lottades till vaccinet CYD-TDV medan övriga fick placebo. Vaccinet gavs vid tre tillfällen: då studien påbörjades och efter sex respektive tolv må-

nader. Totalt fullföljdes studien av 3 673 barn. Efter två år noterades att 134 av dem drabbades av virologiskt konfirmerad (ELISA och PCR) denguefeber.

**Vaccinet gav** sammantaget 30 procents skydd mot sjukdomen. Siffran är dock inte statistiskt signifikant. Dengueviruset är en form av flavivirus, och det finns fyra huvudsakliga subtyper. För den subtyp (benämnd DENV2) som är vanligast i området i Thailand där studien genomfördes gav vaccinet dåligt

skydd, vilket bidrog till att dra ned det totala resultatet för vaccinet. Några egentliga biverkningar noterades inte bland vaccinerade barn. Vaccinet ska nu prövas i en fas 3-undersökning. Redan i dag har ytterligare 30 000 barn och vuxna boende i områden där viruset sprids fått vaccination.

**Anders Hansen**  
leg läkare, frilansjournalist

- Sabchareon A, et al. Lancet. Epub 10 sept 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61428-7