

Graviditetskomplikationer orsak till plötslig spädbarnsdöd

THE LANCET En forskargrupp kring professor Gordon C S Smith i Cambridge har de senaste åren presenterat resultat som visar att en suboptimal intrauterin miljö ger ökad risk för plötslig spädbarnsdöd. Resultaten har stött hypotesen att plötslig spädbarnsdöd inträffar hos biologiskt sköra spädbarn, som under en vulnerabel period utsätts för ogynnsamma faktorer. Ett par av arbetena har tidigare refererats här i Läkartidningen under avdelningen Nya rön.

I en studie publicerad i Lancet i december 2005 har gruppen undersökt om kvinnor vars barn dött i plötslig spädbarnsdöd hade ökad risk för komplikationer under sina andra graviditeter. Studien omfattar över 250 000 kvinnor som födde barn i Skottland mellan 1985 och 2001. Kvinnor vars barn dött i plötslig spädbarnsdöd hade ökad risk att vid nästa graviditet få ett barn som var lätt för tiden eller föddes för tidigt. Vidare var ris-

ken för plötslig spädbarnsdöd ökad för barn vars mödrar gången innan hade fött för tidigt eller fått ett barn som var lätt för tiden.

Artikelförfattarna anser att det samband de ser mellan fall av plötslig spädbarnsdöd och graviditetskomplikationer i kvinnornas andra graviditeter kan förklaras av gemensamma bakomliggande maternella riskfaktorer. Vi vet sedan tidigare att såväl tillväxthämning som prematuritet innebär ökad risk för plötslig spädbarnsdöd. Författarna framhåller att om en sådan komplikation har funnits vid en graviditet så finns ökad risk för den också vid nästa.

Det är mycket ovanligt att plötslig spädbarnsdöd drabbar en familj mer än en gång. Det förekommer dock enstaka gånger att dödsfall upprepas. Statistiska beräkningar i stora material har visat att risken för att ett syskon också ska drabbas är cirka fem gånger högre än för spädbarn i övrigt. Artikelförfattarna menar



Foto: Science Photo Library

Risken för plötslig spädbarnsdöd ökar om modern tidigare fött för tidigt eller fått ett barn som var lätt för tiden.

att de samband mellan graviditeter som visas i den aktuella studien kan förklara denna statistiska riskökning. Det viktigaste med arbetet menar jag dock är det ytterligare stöd som studien ger för att påverkan under fostertiden kan ha betydelse som bidragande faktor vid plötslig spädbarnsdöd.

Göran Wennergren

goran.wennergren@pediat.gu.se

Smith GC, et al. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. Lancet. 2005; 366:2107-11.

Farlig, ny variant av fluorokinolonresistent Clostridium difficile



Antibiotikaassocierad diarré utlöst av Clostridium difficile är ett betydande problem inom vården och drabbar framför allt äldre och kroniskt sjuka patienter. Inflammationen i tarmen orsakas av två toxiner, toxin A och toxin B, och vissa stammar producerar dessutom ett binärt toxin vars roll i patogenesen är oklar. Långvariga sjukhusvistelser och frekventa antibiotikabehandlingar bidrar till en hög incidens. Baserat på laboratorierapporter har man beräknat att mer än 10 000 sjukdoms-episoder inträffar per år i Sverige. Bakteriens sporer är resistenta mot de flesta desinfektionsmedel och kan persistera i omgivningen under lång tid. Smittspridningen kan ske direkt mellan patienter eller indirekt via vårdpersonal och miljö.

Under hösten 2005 har flera rapporter från såväl Europa som USA och Kanada

»Studierna manar till noggrann monitorering av C difficile-infektioner på våra sjukhus och ökad uppmärksamhet på svåra sjukdomsfall ...«

beskrivit en ökande incidens av C difficile-associerad diarré (CDAD) med svårare sjukdomsbild, och ökningen tycks vara kopplad till en unik stam av C difficile med ökad virulens och resistens mot särskilt fluorokinoloner. Stammen har karakteriserats genotypiskt och fått beteckningen BI/NAP1. Den tillhör toxin-typ III, producerar binärt toxin och har en modifierad tcdC-gen, vilket kan resultera i en ökad toxinproduktion.

I New England Journal of Medicine har två artiklar publicerats över detta ämne. I den första studien har man karakteriserat 187 C difficile-isolat från patienter med CDAD från åtta utbrott inom vårdenheter i USA åren 2000–2003. Stammen BI/NAP1 svarade för mer än 50 procent av isolaten, samtliga var fluorokinolonresistenta. I ett kontrollmaterial inkluderande 6 000 patienter med CDAD före 2001 var endast 17 procent av isolaten BI/NAP1. I den andra rapporten presenteras en prospektiv studie inkluderande 1 703 patienter med CDAD från 12 sjukhus i Quebec under 2004. Incidensen var 22,5/1 000 inläggningar, 6,5 procent av patienterna krävde intensivvård, 1,9 procent kolektoimerades på grund av CDAD, och mortaliteten var så

hög som 6,9 procent. Den nya varianten av C difficile, resistent mot fluorokinoloner, isolerades hos 82 procent av patienterna. Exponering för fluorokinoloner och cefalosporiner var en riskfaktor.

Studierna manar till noggrann monitorering av C difficile-infektioner på våra sjukhus och ökad uppmärksamhet på svåra sjukdomsfall, som bör föranleda molekylärbiologisk typning av bakterieisolat och resistensbestämning mot antibiotika.

Isolering av diarrésjuka patienter och konsekvent tillämpning av basala hygienrutiner är hörnstenarna i preventionsarbetet liksom en noga genomtänkt antibiotikapolicy, där framför allt cefalosporiner, fluorokinoloner och klindamycin bör användas med stor försiktighet och endast på strikta indikationer.

Bo Svenungsson

bo.svenungsson@sll.se

McDonald LC, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005; 353:2433-41.

Loo VG, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005;353:2442-9.

Huvudlöss kan kvävas ihjäl

Huvudlöss (*Pediculus capitis*) lever enbart i huvudhåret och hårbotten, även i rent hår, och är vanligast hos barn. I Sverige säljs det varje år lusmedel motsvarande 100 000 behandlingar vilket – i brist på säkra siffror om antalet personer som drabbas – visar att det finns ett uppenbart problem. Ett problem är resistensutveckling mot permethrin och andra pyretrider, vilket har påvisats i flera länder under senare år. De mest negativa siffrorna från USA har visat variationer från 17 procent för lindan till 34 procent för pyretrin och 78 procent för malation. Samtidigt finns det en viss oro angående dessa medels säkerhet.

Eftersom det kan vara svårt att genomföra behandlingen är det också tänkbart att oriktigt genomförd behandling eller återsmitta är orsaken till behandlingsmisslyckanden. Ett annat problem är de myter och felaktiga föreställningar som finns om löss och lusbehandling. Det är lätt att det sprids oro och skamkänslor hos de drabbade.

Med anledning av bl a den tilltagande resistensen är det uppenbart att det finns ett behov av effektivare metoder som dessutom är lättare att genomföra och dokumenterat säkra. Utifrån detta beskriver Pearlman i *Pediatrics* en ny metod, som inte bygger på ett toxikologiskt angrepp på lusen, där preparatet ingår i en ny grupp kallad dry-on, suffocation-based pediculicide (DSP). Tekniken går sålunda ut på att fysiskt kväva lössen.

Med en veckas mellanrum, upp till max tre tillfällen, appliceras medlet, som skall schamponeras ut efter tidigast åtta timmar. I praktiken blev det oftast 24 timmar. Av de totalt 133 barn som ingick i denna preliminära studie blev 96 procent lusfria, och vid en 6-månaders uppföljning var det fortfarande 94 procent som var lusfria. Studien har naturligtvis flera brister, den var oblandad, icke-randomiserad och utan kontrollgrupp, men siffrorna är så remarkabla att tekniken bör underkastas uppföljande studier.

Johan Lagerfelt
johan.lagerfelt@capiro.se

Pearlman DL. A simple treatment for head lice: dry-on, suffocation-based pediculicide. *Pediatrics*. 2004; 114:275-9.



Foto: Science Photo Library
Resistens mot befintliga lusmedel är ett problem.

Manlig omskärelse ingen genväg till skydd mot HIV

Betydelsen av omskärelse som faktor för transmission av HIV har diskuterats ända sedan intresset för den afrikanska epidemin väcktes i mitten av 1980-talet. Kvinnlig omskärelse – eller könsstympning – kan öka risken för HIV-infektion om den genomförs med infekterade instrument eller verktyg. Om den genomförs i sin mest extrema form ökar sannolikheten för traumatisk blödning vid det första vaginala samlaget och för smittöverföring om mannen är HIV-inficerad. Senare, i samband med förlösning, är blödningsrisken på nytt ökad, och om okontrollerat blod används tillkommer ytterligare en risk.

Manlig omskärelse har inte på motsvarande sätt visat sig vara förknippad med ökad risk för smitta. Tvärtom har retrospektiva studier visat att om ingreppet utförts på barn före könsmognaden har detta inneburit en lägre sannolikhet för HIV-infektion i vuxen ålder. Andra studier har visat en lägre HIV-prevalens hos omskurna än hos icke-omskurna män i en grupp som utsatt sig för många oskyddade sexuella kontakter med prostituerade med hög HIV-förekomst.

Nature Medicine har nyligen publicerat en prospektiv studie från Sydafrika av effekten av planerad omskärelse på män i vuxen ålder. Studien har i ett kort tidsperspektiv visat en betydande skillnad i HIV-incidens till förmån för de omskurna männen.

Genast talas det om detta som ett nytt viktigt sätt att begränsa smittspridningen och om att manlig omskärelse skall användas som en profylaktisk metod i stor skala. Entusiasmen har på sina håll



Foto: IBL Bildbyrå

I ett kort perspektiv kan omskärelse skydda Afrikas män från HIV-infektion men inte Afrikas kvinnor.

varit stor, vilket säger mer om den brist på bevisad effekt som vidlåder andra s k profylaktiska åtgärder. Dessutom är den ett exempel på längtan efter att hitta en enkel lösning – i detta fall till och med en kirurgisk sådan – på ett svårt problem som rör människors sexuella riskbedömningar och riskbeteenden.

Alldeles frånsatt om man anser omskärelse vara ett banalt och ofarligt ingrepp eller ett traumatiserande och smärtsamt sådant för det lilla gossebarnet är den tänkbara epidemiologiska effekten värd att diskutera närmare.

Först måste påpekas att det är mannen som eventuellt skyddas för smitta från en HIV-inficerad kvinna. För kvinnan innebär det ingen skillnad. En HIV-smittad man är lika smittsam vare sig han är omskuren eller inte. Det torde även vara lika svårt eller omöjligt för en kvinna att kräva att en man skall vara omskuren för att hon skall ha samlag med honom, som det är för henne att kräva att han skall använda kondom.

Visst är det troligt att sannolikheten för smittöverföring vid det enskilda samlaget till en man är mindre om han är omskuren med hänvisning till biologiska faktorer som färre exponerade receptorceller och bättre hygien. Den viktiga frågan blir emellertid om denna mindre sannolikhet vid det enskilda samlaget leder till fler oskyddade samlag och om effekten på kort sikt, framför allt i samhällen med hög prevalens, därmed försvinner när mannen följs tillräckligt länge. Det finns i studien tecken som tyder på att detta faktiskt kan bli resultatet. Risken för senare exponerade HIV-negativa kvinnor kan därmed i värsta fall bli större än om mannen inte varit omskuren men haft färre kontakter.

Omskärelse är ingen »magisk kula« eller »snabb åtgärd«. Fortfarande gäller det på kort sikt att man tar ett större sexuellt ansvar genom att minska antalet sexualpartner och genom att använda kondom. På längre sikt måste målet vara att minska den sexuella ojämlikhet som råder i de flesta relationer och samhällen och att respektera sexuell trohet och ansvarstagande för både sig själv och sin partner.

PehrOlov Pehrson
pehrolov@hotmail.com

Beukes L. Caution on circumcision cuts South Africa's AIDS researchers. *Nat Med*. 2005;11:1261.

Nervceller som styr minnet kan nybildas

Cerebral ischemi innebär syre- och näringsbrist till hjärnan och inträder när blodflödet till hjärnan stoppas, exempelvis efter stroke eller hjärtstillestånd. Nervceller är extra känsliga för ischemi, och bortfallet av nervceller har hittills ansetts irreversibelt med ofta bestående funktionsnedsättning som följd.

Föreliggande studie utfördes i avsikt att karakterisera det långsiktiga utfallet av en ny och mycket reproducerbar experimentell metod, som innebär att vuxna råttor utsätts för kortvarig global ischemi i hjärnan.

Denna metod, som nyligen utvecklats i vårt laboratorium, medförde en selektiv nervcellsdöd i CA1-området i hippocampus, den del av hjärnan som hanterar inlärning och minne. Detta resulterade i att dessa funktioner försämrades kraftigt de första två veckorna efter ischemin.

Under de efterföljande månaderna observerades en massiv nybildning av nervceller i CA1-området.

Tre månader efter ischemin hade antalet nervceller i CA1 ökat från 3 procent till ca 40 procent av antalet nervceller i

motsvarande kontrollgrupper. Parallellt med denna nervcellsnybildning återkom inlärnings- och minnesförmågan.

Tre månader efter ischemin kunde inte längre några skillnader i inlärnings- och minne påvisas gentemot kontrollrattorna.

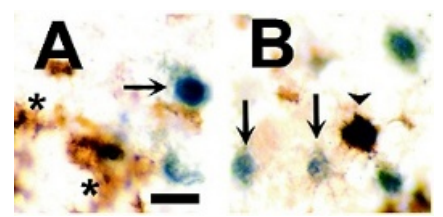
Dessa fynd tyder på att den vuxna däggdjurshjärnan har en stor inneboende kapacitet att nybilda funktionellt kopplade nervceller efter hjärnskada.

Detta arbete utgör ett viktigt fynd som reser nya frågeställningar:

Överlever de nya nervcellerna på lång sikt och bibehålls den restaurerade inlärnings- och minnesförmågan? Varifrån kommer de nya nervcellerna? Kan stimulering av nervcellsnybildningen utvecklas till klinisk behandling vid t ex stroke?

Gabriel von Euler
gabriel.von.euler@ki.se

Bendel O, et al. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:1586-95.



Neurogenes i CA1 efter kortvarig global ischemi. Neuron är inmärkt med NeuN-antikropp (gråa), och celler som nybildats efter ischemin är inmärkt med BrDU (rödbruna) som administrerats till råttorna 6–12 dagar efter ischemin.

A: 14 dagar efter ischemin är de få kvarvarande CA1-neuronen (märkt med pilar) klart åtskilda från BrDU-immunreaktiva celler (märkt med asterisker, förmodligen mest nybildade mikroglia-celler), vilket visar att BrDU-celler inte inkorporeras i kvarvarande neuron (B).

90 dagar efter ischemin ses samlokalisering av CA1-neuron och BrDU-celler (mörkbruna celler märkt med pilspetsar), vilket visar att dessa neuron har nybildats genom celledning efter ischemin. Skalstrecket motsvarar 10 µm.

Helicobacter pylori – tänkbar orsak till rekurrent aftös stomatit

Rekurrent aftös stomatit är ett relativt vanligt tillstånd med återkommande smärtsamma sår i munhålan. Tillståndet debuterar i unga år och minskar i frekvens och svårighet med stigande ålder. Genesen till rekurrent aftös stomatit är oklar.

Predisponerande faktorer såsom, trauma, stress, genetisk disposition och hormonella svängningar har framhållits. Olika virus och bakterier har studerats.

Helicobacter pylori (H pylori) har en förmåga att kolonisera lymfoid vävnad i såväl mag-tarmkanalen som farynx. Det har spekulerats över om lymfatisk vävnad i munhåla och svalg kan utgöra en reservoar för H pylori. Ulcerationerna vid aftös stomatit och duodenalsår är histologiskt likartade. Syftet med föreliggande

.....
»Det har spekulerats över om lymfatisk vävnad i munhåla och svalg kan utgöra en reservoar för H pylori. Ulcerationerna vid aftös stomatit och duodenalsår är histologiskt likartade.«

de studie var att utröna prevalensen av H pylori vid aftös stomatit som drabbar lymfoid vävnad i farynx.

58 patienter med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad i farynx jämfördes med 88 patienter där ulcerationerna var lokaliserade till hela munhålan/farynx. 20 patienter opererade med tonsillektomi eller uvulopalatofaryngoplastik och utan anamnes på aftösa sår eller gastrit/duodenalsårssjukdom användes som kontroller.

Patienterna med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad hade högre frekvens uppgivna gastrointestinala besvär, 72 procent jämfört med 25 procent i den andra gruppen. Multipla biopsier på ca 3 mm togs inom 48 timmar, och H pylori-DNA detekterades med PCR-teknik. Två primer, specifika för att detektera 16S-ribosomalt RNA-genen hos H pylori, användes.

H pylori detekterades i biopsierna från 39/58 patienter (67 procent) med ulcerationer begränsade till lymfoid vävnad i farynx, att jämföra med 9/88 patienter (10 procent) där ulcerationerna var lokaliserade till hela munhålan/farynx (P <0,001; χ_2 -test). H pylori kunde inte detekteras från någon av de 20 kontrollpa-

tienterna. Författarna konkluderar att H pylori kan spela en kausal roll i rekurrent aftös stomatit i de fall ulcerationerna är lokaliserade till lymfoid vävnad.

Enligt min erfarenhet är rekurrent aftös, begränsad till lymfoid vävnad, dvs tonsiller och adenoid, mindre vanligt förekommande, varför det är imponerande att man lyckats få ett tillräckligt antal patienter.

En förklaring kan vara att studien är utförd på patienter i Egypten, där man kanske har en annan incidens av detta tillstånd. En långtidsuppföljning av dessa patienter där man eradikerar H pylori med antibiotika vore av intresse.

Vidare vore det intressant att studera om tonsillektomerade/adenoidektomerade patienter har lägre frekvens av gastrit/duodenalsårssjukdom, vilket skulle tyda på att lymfoid vävnad i farynx utgör en reservoar för H pylori.

Anna Stjernquist-Desatnik
anna.stjernquist-desatnik@skane.se

Elsheikh MN, et al. Prevalence of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:804-8.

Sentinel node-biopsi vid bröstcancer

BJS Sentinel node-biopsi har utvecklats till att ersätta axillutrymning för stadiindelning vid operation av bröstcancer. Metoden – som innebär att man märker in den första lymfkörteln/-körtlarna dit lymfan dräneras från brösttumören med en radioaktiv isotop och en blå vitalfärg – har en inlärningskurva, och tidigare studier har visat stor variation både i förmågan att hitta sentinel node och i metodens sensitivitet.

Vi ansåg det därför angeläget att införandet av sentinel node-tekniken i Sverige skulle göras under kontrollerade former och att våra resultat fortlöpande utvärderades. Studien beskriver resultaten av sentinel node-biopsi jämfört med axillutrymning vid 20 svenska sjukhus, efter den initiala inlärningsfasen.

Totalt inkluderades 675 patienter med bröstcancer. Sentinel node identifierades hos 638 (94,5 procent), varierande mellan 75 och 100 procent för olika kirurger. En falskt negativ sentinel node, dvs fall där sentinel node var negativ men en annan lymfkörtel positiv, påträffades i 7,7 procent av fallen. Den enda påvisade faktorn med betydelse för den falskt negativa andelen var förekomsten av multifokal tumör i bröstet. Av 38 patienter med körtelmetastaser och multifokal tumör hade åtta en falskt negativ sentinel node, 21 procent, jämfört med 13 av 233 (5,6 procent) bland dem med unifokal tumör.

Baserat på resultaten från denna studie och en tidigare från inlärningsfasen rekommenderar Svenska Bröstcancergruppen och Svensk Förening för Bröstkirurgi att sentinel node-biopsi skall anses vara rutinmetod för stadiindelning av axillen vid unifokala primärtumörer under 3 cm, förutsatt att behandlande team utfört minst 30 dokumenterade operationer med konfirmerande axillutrymning.

Leif Bergkvist
leif.bergkvist@ltv.se

Bergkvist L, et al; on behalf of the Swedish Breast Cancer Group and the Swedish Society of Breast Surgeons. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. Br J Surg. 2005; 92:1221-4.

»... sentinel node-biopsi skall anses vara rutinmetod för stadiindelning av axillen ...«

Evolution eller revolution inom bröstcancerbehandlingen?

På 1980-talet beskrevs en familj av cellulära tillväxtfaktorer, epidermal growth factor receptors, EGFR. En medlem, HER2 eller c-erb2, befanns vara viktig för proliferation. Amplifiering av genen eller överuttryck av proteinet på cellytan av en cancercell var förbundet med invasivitet, ökad celltillväxt, metastasförmåga och angiogenes.

Snart kunde Dennis Slamon, som beskrivit HER2, visa att patienter med bröstcancertumör som hade amplifierad eller överuttryckande HER2-tumör hade signifikant mer körtelmetastaser och ökad risk för metastaser och död. Bland bröstcancerpatienter är ca 15–25 procent HER2-positiva.

Läkemedelsföretaget Genentech kunde på 1990-talet framställa en humaniserad monoklonal antikropp mot HER2-proteinet, trastuzumab. Man prövade detta nya läkemedel Herceptin, Roche, på patienter med spridd bröstcancer och fann signifikant förlängd överlevnad men även hjärtsvikt hos omkring 2–16 procent. Resultaten var dock så påtagliga att fyra stora randomiserade studier av adjuvant behandling startades samtidigt i USA och övriga världen. Adjuvant behandling syftar till att minska antalet återfall och död efter primär bröstcancerbehandling med operation, strålning och cytostatika.

I maj 2005 avbröt säkerhetskommittéerna tre studier på grund av stora skillnader i behandlingseffekt, och resultaten presenterades på det amerikanska onkologsällskapet ASCOs årliga möte. Resultaten bedömdes genomgående som häpnadsväckande. Med 1–2 års uppföljning hade risken för återfall halverats – ett resultat som tidigare inom bröstcancerbehandling uppnåtts enbart med tamoxifen vid hormonberoende bröstcancer.

New England Journal of Medicine (NEJM) publicerade i oktober 2005 de tre studierna och en ledare om behandling av bröstcancer med trastuzumab. I den internationella HERA(Herceptin Adjuvant)-prövningen jämförs nära 1 700 kvinnor som får ett års tillägg av trastuzumab efter sedvanlig bröstcancerbehandling med nära 1 700 kvinnor som får sedvanlig bröstcancerbehandling. I de två amerikanska studierna jämförs även nära 1 700 patienter som får sedvanlig amerikansk behandling med nära 1 700 kvinnor som får samma behandling med tillägg av trastuzumab.



Molekylär modell av Herceptin, ett läkemedel som fått NEJM och Lancet att inta helt olika åsikter.

Både effekter och bieffekter är väsentligen desamma i studierna, risken för återfall halveras (hazard-kvot [HR] 0,54 respektive 0,48), och med något längre uppföljning kan även mortaliteten minskas med en tredjedel (HR 0,67) i de amerikanska studierna. Hjärtsvikt noterades hos 1–4 procent av de patienter som fått trastuzumab och föranleder noggrann kontroll av hjärtfunktionen.

Konklusionen av studierna och ledaren i NEJM blir att trastuzumab bör erbjudas som adjuvant behandling till kvinnor med HER2-positiv bröstcancer i samband med eller efter sedvanlig adjuvant cytostatikabehandling. Fortsatt uppföljning kan besvara om trastuzumab bör ges tillsammans med cytostatika eller efter cytostatikabehandling. Även längden på trastuzumabbehandling är kontroversiell.

Efterfrågan bland patienter och läkare föranledde Lancet att skriva en egen ledare, och här bedöms resultaten som prematura och man efterlyser skepticism. Lancetledaren anser evidensen otillräcklig för trovärdiga omdömen. Denna Lancetledare har i sin tur fått bröstcancerläkare att skriva protestlistor.

Herceptindata har fått NEJM och Lancet att inta diametralt motsatta åsikter: antingen »revolution eller evolution«.

Stig B Holmberg
stig.holmberg@vgregion.se

Piccari-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;33:1659-72.
Herceptin and early breast cancer: a moment for caution. Lancet. 2005;366:1673.