

Diabetesdebut före puberteten fördröjer njursviktsutveckling

Högt blodsocker och högt blodtryck i samspel med genetiska faktorer är de viktigaste riskfaktorerna för att utveckla njursvikt vid diabetes. Puberteten karakteriseras av snabb tillväxt, hormonella förändringar och ofta försämrade blodsockerkontroll. Intressant är därför att det finns studier som indikerar att åldern vid diabetesdebuten är av betydelse för utvecklingen av komplikationer och att insjuknande under puberteten skulle vara en riskfaktor.

I en nyligen publicerad studie länkade vi därför Svenska barndiabetesregistret till Svenskt register för aktiv uremivård (SRAU) för att undersöka ålderns betydelse vid diabetesdebut för utveckling av njursvikt. Efter ca 20 år hade 33 av de 12 032 barn (0,3 procent) som insjuknat i diabetes under åren 1977–2003 utvecklat njursvikt på grund av diabetes. Alla 33 patienter hade haft diabetes i mer än 15 år. Totalt hade 4 414 patienter haft diabetes i mer än 15 år, och således var risken att utveckla njursvikt i denna grupp 33/4 414 (0,7 procent).

Risken att utveckla njursvikt var signifikant lägre om man insjuknat med diabetes i åldern 0–4 år jämfört med i åldersgrupperna 5–9 och 10–14 år. Detta gällde

även debut av diabetes före puberteten (0–9 år) jämfört med debut i puberteten (10–14 år). Intressant var att ingen patient som insjuknat med diabetes före 5 års ålder hade utvecklat njursvikt.

Sammanfattningsvis kunde vi i denna studie visa en anmärkningsvärt låg kumulativ incidens (<1 procent) av njursvikt efter ca 20 år hos barn som insjuknat med typ 1-diabetes i barndomen. Den troligaste förklaringen är att moderns diabetes- och blodtrycksbehandling fördröjer utvecklingen av njursvikt. Detta stöds även av hittills opublicerade data från SRAU, som visar att åldern för dialysstart eller transplantation hos patienter vid typ 1-diabetes stiger. Vi fann också att diabetesdebut före puberteten verkar senarelägga utvecklingen av njursvikt. Detta kan tolkas som att åren före puberteten är en »metabolt« lugn period, som i mindre utsträckning bidrar till komplikationsutveckling.

Maria Svensson

överläkare, medicinkliniken,
Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Svensson M, et al. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease. A nation-wide population-based study. *Diabetes Care*. 2006;29:538-42.

Antibiotika till små barn ökar astmarisk

Barn som under det första levnadsåret antibiotikabehandlas vid minst ett tillfälle löper ökad risk att drabbas av astma i barnaåren. Det visar en amerikansk studie som presenteras i *Chest*. Studien är en metaanalys av totalt åtta olika studier kring sambandet mellan antibiotikabehandling av småbarn och astma som genomförts från 1966 och fram till idag. Totalt omfattar studierna drygt 12 000 barn som vid minst ett tillfälle under det första levnadsåret behandlats med antibiotika. Av dessa fick 1 817 sin astmadiagnos i åldern 1–18 år, vilket är en större andel än bland barn som inte antibiotikabehandlats under det första levnadsåret.

I några av de inkluderade studierna inrebar behandling med flera typer av antibiotika ökad risk att utveckla astma än behandling med en antibiotikatyp. Detta samband gällde dock inte när samtliga studier slogs samman. Forskarna konstaterar att antibiotikabehandling tycks vara en riskfaktor för barnastma men poängterar att fler studier behövs, inte minst med tanke på att studierna gjorts under en period av 40 år.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

CHEST. 2006;129:610-8.

Stor risk för kontralateral cancer vid ärftlig bröstcancer

Kvinnor med bröstcancer har ökad risk att utveckla kontralateral bröstcancer (KBC), dvs ytterligare en primär tumör i det andra bröstet. Kända riskfaktorer för KBC är låg ålder vid diagnos av den första bröstcancer och bröstcancer i släkten, där kvinnor som är bärare av genmutationen BRCA1 eller BRCA2 har påvisats ha särskilt hög risk.

Det är dock bara en mindre del av all ärftlig bröstcancer som orsakas av mutationer i BRCA1/BRCA2 (10–40 procent), och vår hypotes var att kvinnor med ärftlig/familjär bröstcancer utan BRCA1-/BRCA2-mutation också har hög risk för KBC. Vi ville också utvärdera om kända prognostiska faktorer kan modifiera risken hos denna grupp av kvinnor. Av 217 familjer som remitterats till mottagningen för familjär cancer vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå 1994–2001 hade 157 familjer (259 kvinnor) journaler tillgängliga för genomgång. Exklusionskriterier var en beräknad livstidsrisk <20 procent, BRCA1-/BRCA2-mutation, icke-

invasiv bröstcancer (DCIS/LCIS) och bilateral bröstcancer. I den slutliga analysen inkluderades 204 kvinnor från 120 familjer. Incidensen av KBC analyserades genom beräkning av standardiserad incidensratio (SIR).

Vi fann 25 observerade fall jämfört med 5,02 förväntade, vilket gav en SIR på 4,98 (95 procenta konfidensintervall 3,22–7,35). Den ökade risken var mest uttalad hos kvinnor med tidigt diagnostiserad primär bröstcancer (ålder <50 år). De hade en kumulativ sannolikhet att utveckla KBC på 20 procent efter 10 år och på 41 procent efter 20 år. Adjuvant hormonell terapi visade sig signifikant minska risken för KBC (P=0,036). Vi anser att dessa resultat tydligt talar för att man bör beakta risken för en andra primär bröstcancer hos kvinnor med ärftlig/familjär bröstcancer. Hos premenopausala kvinnor kan profylaktisk kontralateral mastektomi övervägas. För postmenopausala kvinnor däremot, som endast har marginellt förhöjd risk för KBC,

Kvinnor med bröstcancerdiagnos i låg ålder har störst risk att utveckla cancer även i det andra bröstet.

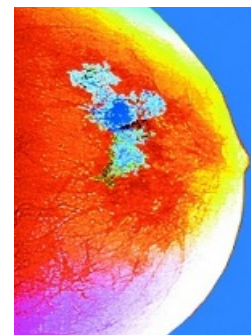


Foto: Science Photo Library

är konservativ handläggning med adjuvant hormonell terapi en god strategi. Vid genetisk rådgivning till dessa kvinnor är det viktigt att informera om och diskutera risken för KBC.

Katarina Shahedi

AT-läkare, Örnsköldsviks sjukhus

Shahedi K, et al. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer*. 2006;106:1237-42.

Svag studie av biverkningsrapporter

BMJ Den kliniska nyttan av enskilda publicerade biverkningsfallrapporter har ifrågasatts.

Den aktuella studien identifierade fallrapporter som 1997 publicerades i BMJ, Lancet, Neurology, American Journal of Psychiatry och American Journal of Hematology. Fallrapporter som redan hade beskrivits i tidigare publikationer och som var kända enligt brittiska läkemedelshandböcker (Medicines Compendium eller British National Formulary) exkluderades. Fallrapporterna följdes upp med avseende på formella validerande studier (kohortstudier, kliniska prövningar, mekanistiska studier) fram till 2003.

Totalt identifierades 63 publicerade fallrapporter avseende olika biverkningsfrågeställningar. Elva biverkningsfrågeställningar hade blivit föremål för validerande studier, varvid 9 av de 63 originalfallrapporterna citerades.

En uppdatering av någon av läkemedelshandböckerna gällande biverkning hade skett i totalt 17 fall; tre av dessa var föremål för validerande studier. För-

fattarna konkluderade att publicerade biverkningsfallrapporter har ett begränsat värde.

Man kan ha en del invändningar mot slutsatsen, som går emot den allmänna uppfattningen att fallrapporter utgör värdefulla signaler om nya biverkningar. Det är osäkert om slutsatsen stöds av den i studien använda metoden att endast ta med kohortstudier, kliniska prövningar och mekanistiska studier som validerande studier. För en av de validerande studierna, där man funnit förhöjd IL6-produktion hos kvinnor med överkänslighet för trimetoprim, är det oklart på vilket sätt dessa fynd bidrar till kunskapen om trimetoprim och uveit respektive aseptisk meningit och varför fynden i så fall inte skulle stödja ett kausalt samband.

Författarna ifrågasätter vidare implicit nyttan med fallrapporter genom att inte ta med fallrapporter i den uppföljande, validerande information som samlats in. Därigenom går en stor mängd information förlorad, eftersom hela 56 av de totalt 63 publicerade fallrapporterna (89 procent) hade blivit citerade minst en gång.

Med stor sannolikhet utgörs flertalet av dessa citat av nya fallrapporter, som kan generera ytterligare data om biverkningen. Författarna poängterar behovet av starkare evidens och tycks mena att biverkningar bör bedömas på samma skala som effekter där dubbelblinda, randomiserade kliniska prövningar har högst bevisgrad. Detta blir uppenbart i fallet med

akarbos och hepatotoxicitet, där författarna ansåg att data från kliniska prövningar och en kohortstudie negerade sambandet. Emellertid kan sådana studier inte negera ett samband utan möjligen ge en fingervisning om storleken på risken i relation till den studerade behandlingstiden.

Författarna missar också helt att studera om biverkningen kan vara farmakologiskt medierad genom att inte ta med andra substanser med samma verkningsmekanism i sin sökning. Trots detta rör en av de validerande studierna, en interaktionsstudie, inte den misstänkta substansen klaritromycin utan en släkting, troleandomycin, utan att författarna diskuterar varför denna förväntas ha samma hämmande effekt på metaboliseringen av disopyramid.

Författarna kan också ha missat viktig biverkningsinformation genom att inte söka på ytterligare närliggande biverkningstermer som kan härröra från samma patofysiologiska process.

Slutligen bör det påpekas att studien rör en begränsad tidsperiod om endast ett år och att uppföljningsperioden om fem år troligen är otillräcklig.

Karin Hedenmalm

specialistläkare i klinisk farmakologi, enheten för kliniska prövningar och licenser, Läkemiddelverket, Uppsala

Loke YK, et al. Case reports of suspected adverse drug reactions – systematic literature survey of follow-up. BMJ. 2006;332:335-9.

.....
»Författarna kan också ha missat viktig biverkningsinformation genom att inte söka på ytterligare närliggande biverkningstermer som kan härröra från samma patofysiologiska process.«

Lymphogranuloma venereum har inte fått fotfäste i Sverige

Under 2004 rapporterades ett utbrott av den mycket ovanliga könssjukdomen lymphogranuloma venereum (LGV) från Nederländerna och senare även från flera andra europeiska länder [1]. Sjukdomen orsakas av specifika serotyper av *Chlamydia trachomatis* och yttrar sig ofta initialt som ett sår på genitalier och i ett senare skede genom svullna lymfkörtlar i ljumskarna. Även anorektala symtom med blödningar eller fall utan klara kliniska yttringar har rapporterats från de pågående utbrotten i Europa. När två LGV-fall konstateras i Sverige år 2004 anslag Folkhälsoinstitutet pengar för att utreda hur utbredd förekomsten är bland en högriskpopulation av män som har sex med män (MSM).

Vid Venhälsan, Södersjukhuset, Stockholm, karakteriserades alla klamydiafynd under ett år med gensekvensering. Ingen av de 197 männen var infekterad med LGV. Däremot visade det sig att fördelningen av klamydiaserotyper i denna MSM-grupp skiljer sig från den i heterosexuella populationer i Sverige. Den normalt dominerande E-serotypen, som brukar utgöra knappt hälften av klamydiafynden, återfanns bara hos 4 procent av männen. Omvänt utgjorde typerna G och D 45 respektive 27 procent bland

»Detta visar att studien analyserat en endemisk kärngrupp med högriskbeteende för sexuellt överförda infektioner. Trots detta påvisades inga dolda LGV-fall.»

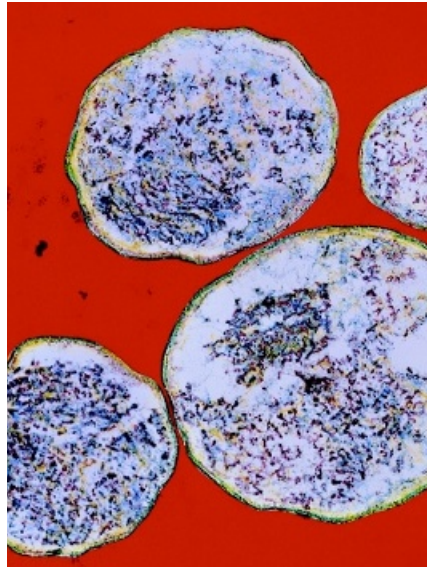


Foto: Science Photo Library

Chlamydia trachomatis är orsak till den ovanliga könssjukdomen lymphogranuloma venereum, som är endemisk i stora delar av Europa.

MSM, men bara mellan 3 och 14 procent bland heterosexuella i Värmland [2] och Örebro [3]. En fördjupad analys visar dessutom att vissa subtyper av G och D dominerar i MSM-populationen och förekommer i mycket liten utsträckning bland heterosexuella. Detta kan förklaras av smittspridning inom de sexuella nätverken bland MSM, med få kontakter till heterosexuella, men skulle även kunna ha biologiska orsaker.

Av de 197 undersökta patienterna var 10 procent HIV-positiva, och hos 35 procent förekom någon sexuellt överförd infektion. Detta visar att studien analyse-

rat en endemisk kärngrupp med högriskbeteende för sexuellt överförda infektioner. Trots detta påvisades inga dolda LGV-fall. I Sverige har nu totalt tre infektioner med LGV påvisats sedan 2004, och de smittade verkar inte ha haft någon inbördes kontakt. Däremot har man uppgett kontakter med män från andra europeiska länder där LGV rapporterats.

Även om merparten av sexuella kontakter äger rum på hemmaplan [4] är det uppenbart att det samtidigt förekommer »globaliserade« nätverk med ett stort antal partner och ett högt riskbeteende [5]. Sammanfattningsvis konstateras att LGV-förekomsten i Sverige hitintills utgörs endast av sporadiska importfall och att den endemiska utbrottsituationen som råder i delar av Europa inte fått fotfäste här.

Björn Herrmann

docent, sektionen för klinisk mikrobiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

1. van de Laar MJW, et al; on behalf of the ESSTI network. Update on the European lymphogranuloma venereum epidemic among men who have sex with men. *Eurosurveillance*. 2005;10 (6) (2 June).
2. Lysén M, et al. Characterization of ompA genotypes by sequence analysis of DNA from all detected cases of *Chlamydia trachomatis* infections during 1 year of contact tracing in a Swedish county. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1641-7.
3. Jurstrand M, et al. Characterization of *Chlamydia trachomatis* omp1 genotypes among sexually transmitted disease patients in Sweden. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3915-9.
4. Nordvik M, et al. Spatial bridges and the spread of *Chlamydia*: the case of a county in Sweden. *Sex Transm Dis*. In press 2006.
5. Fenton KA, et al. Increasing rates of sexually transmitted diseases in homosexual men in Western Europe and the United States: why? *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(2):311-31.

Inkomst överskattad förklaringsvariabel för hjärtinfarkt



Inkomsteffekten försvann när man tog hänsyn till faktorer som ålder, diabetes, hypertoni etc.
Foto: IBL Bildbyrå

Inkomst och socioekonomisk status har lyfts fram som viktiga faktorer vad gäller

skillnader i mortalitet hos patienter som haft hjärtinfarkt.

Flera studier har visat att högre inkomst och högre socioekonomisk status har inneburit lägre mortalitet vid uppföljningar av patienter som tidigare haft hjärtinfarkt.

Men nu visar forskare från Kanada i en kohortstudie att just inkomst och socioekonomiska faktorer trots allt inte verkar spela så stor roll när det gäller att förklara skillnader i mortalitet hos infarktpatienter.

Forskarna har tittat på 3 407 patienter som haft hjärtinfarkt någon gång under perioden 1999–2003. Dessa har genom-

gått en uppföljning två år efter infarkten. Höginkomsttagarna hade kraftigt minskad mortalitet jämfört med gruppen i stort, men inkomsteffekten försvann i princip när forskarna rensade för faktorer som ålder, tidigare kardiologiska händelser och kardiologiska riskfaktorer som diabetes, ärftlighet, rökning, hypertoni och hyperlipidemi.

Anders Hansen

AT-läkare, Stockholm
anders.hansen@sciencecap.se

Ann Intern Med. 2006;144:82-93.