

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 veit 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 metabolismen 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, LäkeMedelsverket, 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.»

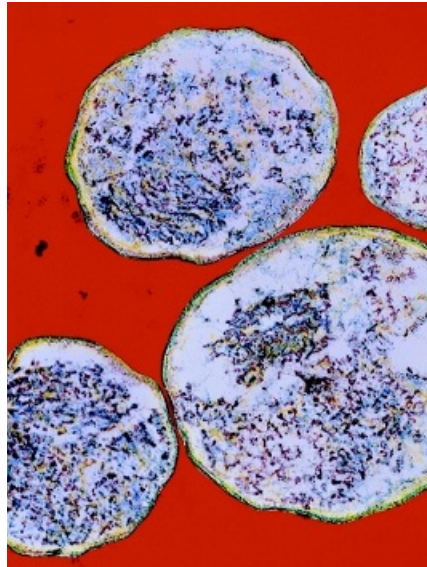


Foto: Science Photo Library

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.