

# Litiumuremi är en klinisk realitet

**autoreferat.** Litium är det viktigaste läkemedlet vid behandling av bipolär affektiv (manodepressiv) sjukdom. Litiumorsakad njursvikt – uremi – har av psykiatrer men inte av nefrologer ansetts obefintlig eller extremt sällsynt. I syfte att klarlägga frågan har vi genomfört en epidemiologisk studie, som är den första någonsin i sitt slag.

Vi undersökte förekomsten av uremi bland litiumpatienter i regionerna Skåne och Västra Götaland. Med hjälp av Svenskt njurregister hämtade vi in uppgifter om pågående eller tidigare litiumbehandling från samtliga patienter som var i dialysbehandling eller var njurtransplanterade första mars 2005. Alla litiummottagningar lämnade relevanta, avidentifierade upplysningar om alla sina patienter.

I en befolkning på 2 684 157 (30 procent av Sveriges) fann vi 3 369 litiumpatienter och 2 202 uremipatienter, av vilka 25 uppgav att de behandlas med eller hade behandlats med litium; felaktig uppgift förelåg i 4 fall. På basen av en detaljerad genomgång av de återstående 21 patienternas journaler och förutbestämda kriterier för orsakssamband och sambandets styrka drog vi slutsatsen att litium orsakat njurskadan hos 18



Foto: SPL/IBL

Njursvikt efter litiumbehandling är en vanlig biverkning, konstateras i en svensk registerstudie. Bilden: dialysbehandling.

patienter. Hos 14 patienter var litium den enda möjliga orsaken och hos 4 den väsentligaste bidragande orsaken. Den totala uremiprevalensen i litiumpopulationen (0,54 procent) var drygt sex gånger högre än i den allmänna befolkningen och den standardiserade prevalensen mer än trefaldigad (SMR 433; 95 procents konfidensintervall 265–672;  $P < 0,001$ ).

Litiums njurskadande potential kan inte längre ifrågasättas. Uremifrekvensen är dock inte högre i en oselektad liti-

umpopulation än att en enskild psykiater kan undgå att under hela sitt yrkesliv möta en enda sådan patient. Det kan vara förklaringen till att många trots att litiumuremi är ett obefintligt problem.

Modern litiumbehandling är utformad i syfte att minska risken för bl a njurskador. Frågan är om det lyckats. Att besvara den frågan är en angelägen forskningsuppgift. Våra data ger inte svaret, ty samtliga våra 18 litiumuremipatienter hade påbörjat sin behandling under perioden 1967–1980, som kan kallas förmodern. Modern litiumbehandling var allmänt genomförd i Sverige först ungefär 1985. Under den förmoderna perioden var litiumdoseringen hög, ibland enorm, och säkerhetskontrollerna obefintliga eller rudimentära. I motsats härtill kännetecknas modern litiumbehandling av individuellt utprovad, lägst möjliga litiumdos, standardiserat toltimmarsprov för S-litium och bestämda säkerhetsrutiner, som tar sikte på alla de vanligaste biverkningarna, särskilt njurskador.

Hans Bendz

leg läkare, med dr, Lund

Bendz H, et al. *Kidney Int.* 2010;77:219-24.

## Kraftig ökning av barnleukemi i Basra

I mitten av februari kom en rapport av universitetsanslutna forskare från USA och Irak om en kraftig ökning av barnleukemi i Basra i Irak, en värdefull studie utförd under svåra förhållanden.

Man hade analyserat leukemiregistret vid Basras universitetssjukhus och funnit en ökning från en incidens på 15 fall (2,6/100 000 invånare) i åldern 0–14 år år 1993 till 56 fall (6,9/100 000 år 2007, + 165 procent) och med 97 fall (12,2/100 000) toppåret 2006. Ett trendtest var statistiskt signifikant. Leukemidödligheten var klart högre än i grannländer och andra länder. Industrialiserade länder har en incidens på runt 4/100 000 invånare, medan den är lägre i utvecklingsländer. Bland möjliga effekter nämns kemiska vapen under kriget som bensen och utarmat uran (depleted uranium), vatten- och luftföroreningar samt infektiös etiologi.

I min kommentar vill jag fästa uppmärksamheten på utarmat uran, främst

U-238, som spreds i flera hundra ton i Basraområdet i samband med kriget 1991. Utarmat uran är en restprodukt vid anrikning av uran och utgör en överlägsen »konventionell« projektil genom sin tyngd och hårdhet och genom att det antänds under luftfärd. Vid sönderfall utsöndras kortvägiga alfastrålar som kan skada celler i närliggande vävnad.

Utarmat uran har använts i Bosnien, Kuwait och bl a vid den våldsamma förstörelsen av Falluja år 2004 i norra Irak, utförd av trupper från USA och Storbritannien, varifrån en mycket kraftig ökning av missbildningar och cancer har rapporterats.

År 2007 slog Iraks hälsominister Nermine Othman larm om den kraftigt ökade cancerfrekvensen. Man har funnit 350 platser i Irak som förorenats med utarmat uran, som hälsoministern menar har orsakat ökningen av cancer <[http://www.thewe.cc/weplanet/news/depleted\\_uranium\\_iraq\\_afghanistan\\_](http://www.thewe.cc/weplanet/news/depleted_uranium_iraq_afghanistan_)



Foto: Nabih al-Jurani/Scampix

350 platser i Irak har visats vara förorenade med utarmat uran, som spreds i flera hundra ton i samband med kriget 1991. Uranet tros vara orsak till ökningen av cancer bland barn, enligt Iraks hälsominister.

balkans.html». FN och EU har fördömt användningen av utarmat uran, och flera organisationer arbetar för att det ska förbjudas i krig.

Anders Romelsjö

professor, institutionen för folkhälsovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm

Hagopian A, et al. *Am J Publ Health.* Epub 18 feb 2010. doi: 10.2105/AJPH.2009.164236



Förmaksflimmer kan kopplas till ett område på kromosom 1 som kodar för en kaliumkanal.

Foto: SPL/IBL

## Nya genetiska rön kring förmaksflimmer

Amerikanska forskare presenterar en intressant region på kromosom 1 som kan kopplas till ökad risk för förmaksflimmer. Rönet presenteras i Nature Genetics. Studien är en metaanalys som omfattar fem genetiska studier. Sammantaget inkluderar dessa 1 335 patienter med förmaksflimmer. Ingen av patienterna hade en känd hjärtsjukdom vid sidan av sitt flimmer. De hade heller inte någon annan känd sjukdom som var orsak till flimret. Deltagarna har analyserats genetiskt (genome wide association-studie) och jämförts med drygt 13 000 kontroller. Resultatet visar ett intressant område på kromosom 1 (benämnt 1q21) som rymmer genen KCNN3 (small conductance calcium-activated potassium channel, subfamily N, member 3), som kodar för en kaliumkanal. Denna uttrycks i hjärtceller och påverkar cellernas repolarisering. Exakt vilken roll genen spelar vid förmaksflimmer är ännu inte klarlagd.

Flera gener som kan kopplas till förmaksflimmer har presenterats under senare tid, bla har områden i genomet på kromosom 4 och 16 kunnat kopplas till ökad risk. Flera av de intressanta områdena i genomet omfattar, i likhet med det nu aktuella området på kromosom 1, olika jonkanaler. En uppmärksam studie presenterades sommaren 2009 i New England Journal of Medicine. Där rörde det sig dock om ett betydligt mindre material, eftersom studien byggde på en undersökning av elva individer från en och samma familj där flera var drabbade av förmaksflimmer. Den nu aktuella studien är en av de största som presenterats inom fältet.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Ellinor P, et al. Nat Genet. doi:10.1038/ng.537

## ADHD hos barn till rökande mödrar beror inte på rökningen

**autoreferat.** Rökning under graviditeten pekas ofta ut som riskfaktor för att barnet ska utveckla ADHD. Mekanismen skulle vara nikotinetns påverkan på fostret. Alternativt skulle faktorer hos den rökande mamman snarare än rökningen i sig kunna förklara sambandet. En nyligen publicerad studie undersöker just detta. Den utgår från 980 000 svenska barn (6–19 år) födda efter normal graviditetstid. Information om mödrarnas rökvanor finns i Medicinska födelseregistret och kopplades till uppgifter i Läkemedelsregistret om huruvida barnen under 2006 fått något recept på ADHD-läkemedel.

Huvudanalysen utgick från mödrar som rökt under en graviditet men inte under en annan och där barnafadern var densamma vid bägge graviditeterna. Kvaliteten på rökvariabeln konfirmerades i analyser av födelsevikt. Oddskvoten, »risken«, för att barnet skulle ha fått ADHD-läkemedel var 1,26 (0,95–1,58) om modern rökt  $\geq 10$  cigaretter/dag och 0,96 (0,73–1,13) om hon rökt  $\leq 9$  cigaretter/dag.

När vi i stället analyserade sambandet mellan rökning under graviditeten i allmänhet och ADHD-medicinering

fann vi starka samband, med oddskvoterna (justerade för bla ålder och kön) för motsvarande rökvanor 2,86 (2,66–3,07) respektive 2,13 (2,00–2,27). Andra faktorer än exponering för rökning tycks alltså förklara den största delen av sambandet mellan moderns rökning under graviditeten och risken att barnet ska utveckla ADHD.

Individer med ADHD börjar oftare röka än andra, har svårare att sluta och återfaller oftare. Det bör således finnas fler mödrar med genetisk disposition för ADHD bland rökare, vilket illustrerar en möjlig genetisk förklaring till våra resultat. Att röka under graviditeten kan också vara associerat med miljöfaktorer av betydelse för barnets symtomutveckling.

Frank Lindblad  
docent, institutionen för neurovetenskap,  
Uppsala universitet  
Anders Hjern  
adjungerad professor, Nordiska högskolan  
för folkhälsovetenskap,  
Göteborg

Lindblad F, et al. Nicotine & Tobacco. 2010.  
doi:10.1093/ntr/ntq017

## Enorm genetisk mångfald i tarmen

Vi har alla en enorm genetisk mångfald i våra tarmar. Slår man samman alla gener som finns i de bakterier och mikrober som finns i den normala tarmfloran rör det sig om ofattbara 3,3 miljoner olika gener. Det ska jämföras med det mänskliga genomet som omfattar »bara« ca 20 000–25 000 gener. Det visar en studie som presenteras i Nature.

Undersökningen har gjorts av forskare från det europeiska projektet MetaHIT (Metagenomics of the human intestinal tract) i samarbete med forskare från Kina. Forskningsfältet går under namnet metagenomik, och upplägget är onekligen av det ovanligare slaget.

124 individer, samtliga européer, har lämnat fecesprov. Man har därefter analyserat proven och identifierat mycket stora mängder av relativt korta DNasekvenser. Dessa har sedan sekvenserats, varefter sekvenserna har jämförts med det mänskliga genomet för att utesluta att det skulle röra sig om

DNA från individen i fråga. Författarna skriver att man hittat totalt mellan 1000 och 1150 olika bakteriearter i tarmfloran. Varje enskild individ bar på i storleksordningen 160 av dessa drygt 1000 arter. Totalt omfattar samtliga 1000–1150 arter drygt 3 miljoner olika gener. Av alla gener man hittat kommer 99 procent från bakterier.

Sammantaget kan man således konstatera att tarmfloras genom är i storleksordningen 150 gånger mer omfattande än det mänskliga genomet. Författarna hoppas att rönen ska bidra till ökad förståelse för tarmens normalflora. Som kuriosas kan nämnas att en vuxen människas totala mängd bakterier i gastrointestinkanalen väger över ett kilo.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Qin, J, et al. Nature. doi:10.1038/nature08821  
Se också sidorna 900–909 i detta nummer.

## Tutankhamun kan ha dött av malaria

Den egyptiske faraon Tutankhamuns dödsorsak har varit föremål för spekulation under lång tid. Nu hävdar forskare från Egypten att den unge faraon avled i sviterna efter malaria. Rönen presenteras i tidskriften JAMA.

Tutankhamuns grav upptäcktes 1922. Till skillnad från andra faraoners gravar var den inte plundrad. Tutankhamun regerade mellan 1333 och 1324 före Kristus under den 18:e dynastin. Vid tillträdet till tronen var han bara 9 år gammal och således 19 då han avled. Den låga åldern har lett till spekulationer om att han kan ha förgiftats.

Författarna till den nu aktuella studien har analyserat Tutankhamuns mumie och ytterligare tio mumier som finns i Kairo. Kvarlevorna har analyserats genetiskt, och författarna fastslår att någon förgiftning inte ägt rum. I stället tros den unge faraon ha avlidit till följd av en malarieinfektion. Författarna har också hittat tecken på osteonekros i två metatarsalben i foten samt minst en fraktur och hävdar att en inte specificerad bensjukdom, vid sidan av malaria, kan ha bidragit till hans död.

Studien försöker dock inte kasta ljus över bara själva dödsorsaken. Författarna hävdar att Tutankhamun bl.a. hade skolios och gomspalt. Den välbekanta androgyna bild som pryder hans grav är sannolikt gravt missvisande för hur han faktiskt såg ut i livet. Även



Foto: REX Features/IBL

Den egyptiske faraon Tutankhamun dog vid 19 års ålder – inte av av förgiftning, som en del har menat, utan i sviter av malaria, enligt forskning presenterad i JAMA, vilket i sin tur ifrågasätts av forskning presenterad i Nature. Bilden: Tutankhamuns dödsmask, troligen gravt missvisande.

Tutankhamuns släktförhållanden har varit i fokus. Forskarna har identifierat hans föräldrar bland de tio mumier som undersökts genetiskt. Det visade sig att hans far, faraon Akhenaton, och mor var syskon. Också Tutankhamun gifte sig sannolikt med sin syster, men fors-

karna kan inte med säkerhet säga om en mumifierad kvinna man funnit är denna syster och maka. Två mumifierade spädbarn som återfanns i Tutankhamuns grav visade sig vara Tutankhamuns döttrar, som sannolikt dött efter att ha fötts för tidigt.

Rönen har dock ifrågasatts. Forskare hävdar i en artikel i Nature att författarna till studien i JAMA har dragit alltför långtgående slutsatser av sina fynd och anser att det ingalunda är bevisat att Tutankhamun dog till följd av malaria, han kan ha haft infektionen i barndomen och dött av andra orsaker. Värt att notera är att möjligheterna att fastställa dödsorsaken begränsas av att författarna inte kunnat analysera den mumifierade faraons organ då dessa, i enlighet med dåtidens egyptiska traditioner, avlägsnades i samband med mumifieringen.

På JAMA tycks man onekligen vara särskilt intresserad av forskning kring de gamla egyptiernas liv och död. Så sent som i november 2009 presenterades en studie i tidskriften i vilken författarna visade att mumifierade egyptier led av ateroskleros (refererad i Läkartidningen 4/2010, sidan 173).

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Hawass Z, et al. JAMA. 2010;303:638-47.

## Upplevd hälsa överlevnadsprediktor vid mag- eller matstrupscancer

**autoreferat.** Patienter med cancer i matstrupe eller magsäck har en allmänt dålig prognos och måste som regel genomgå en svår operation för att eventuellt kunna botas. Patienterna påverkas ofta starkt negativt i sin livskvalitet och besväras av flertalet symtom efter den kirurgiska behandlingen.

Det är tänkbart att patienterna, medvetet eller omedvetet, kan känna av ett återfall av sjukdomen i form av att livskvaliteten försämras innan kliniska undersökningar visar detta. Därför genomfördes en studie av huruvida mätningar av livskvalitet hos patienter med cancer i matstrupe eller magsäck kan förutsäga överlevnaden.

En validerad enkät användes för att mäta den självskattade livskvaliteten hos 132 patienter med matstrups- eller

magsäckscancer. Enkäten mätte sex funktionella aspekter av hälsa och åtta vanligt förekommande symtom hos cancerpatienter. Patienterna följdes i upp till fem år med avseende på överlevnad. I analyserna togs hänsyn till faktorer som ålder, kön, aktivitetsförmåga, tumörstadium och tumörlokalisering.

Resultaten visade att patienter som upplever att de har kännbart mer andnöd före behandlingen än andra patienter har 18 procent sämre chans till överlevnad. Återhämtning fysiskt i efterföljandet jämfört med före behandlingen var associerad med 15 procent bättre överlevnad, medan kännbar försämring

**Patienterna följdes i upp till fem år med avseende på överlevnad.**

av trötthet eller smärta efter behandlingen på motsvarande sätt innebar 16 respektive 20 procent sämre chans till överlevnad.

En förklaring till detta kan vara att patienten kan känna av återfall av tumören innan det kan fastställas med undersökningar i sjukvården. Om patienten själv upplever dålig återhämtning av sin livskvalitet och försämring av symtomen bör detta stimulera till vidare utredning och mer intensifierad uppföljning.

Therese Djärv

läkare, institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet, Stockholm

Djärv T, et al. J Clin Oncol. Epub 1 mar 2010.  
doi:10.1200/JCO.2009.23.5143

## Amerikanska läkare minskar arbetstiden

Amerikanska läkare arbetar allt kortare tid. Den genomsnittliga tiden en amerikansk läkare arbetar per vecka uppgick under 2008 till 51 timmar, vilket är nästan fyra timmar mindre än 1998. Det visar en studie som presenteras i JAMA. Studien bygger på uppgifter från kohorten Current Population Survey (CPS), ett material på 116 733 amerikaner, som utgör ett nationellt tvärsnitt. Författarna har inkluderat individer i materialet som uppgett att de arbetat som läkare (physician) eller kirurg (surgeon). Läkare som inte arbetat kliniskt, t ex arbetat administrativt, inom industrin eller forskat, har inte inkluderats. Deltagarna har löpande svarat på frågor kring bl a arbetstid, och det visade sig att den genomsnittliga arbetsveckan uppgick till 54,9 timmar för amerikanska doktorer år 1996. Motsvarande undersökning 2008 visade att arbetstiden sjunkit till 51,0 timmar.

Tittar man på mindre grupper noteras att särskilt doktorer under 45 års ålder och doktorer som inte arbetar på sjukhus minskade sin arbetstid särskilt mycket. Men resultatet med minskad arbetstid var tydligt även för äldre doktorer och för doktorer som arbetar på sjukhus. Såväl kvinnliga som manliga läkare minskade arbetstiden. Tittar man i ett längre historiskt perspektiv noteras att de amerikanska läkarnas arbetsvecka låg ganska stilla under 1980- och 1990-talen. Det är först under de senaste tio åren som man kunnat notera en nedgång. En potentiell förklaring skulle kunna vara hårdare krav och regleringar kring läkares arbetstider och att regelverken begränsar möjligheterna till övertidsarbete. Detta kan ha bidragit till utvecklingen men är sannolikt inte hela förklaringen, då ett strängare regelverk infördes 2003 medan trenden med fallande arbetstider påbörjades i slutet av 1990-talet.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Staiger D, et al JAMA. 2010;303(8):747-53.



Amerikanska läkares genomsnittliga arbetstid har sjunkit till 51 timmar per vecka.

Foto: Colourbox

## Omedelbar hjärt-lungräddning räddar barn med hjärtstopp

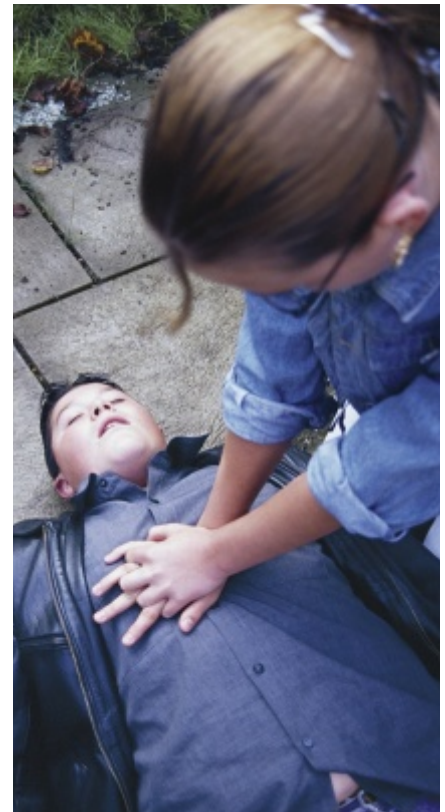
Barn som drabbas av hjärtstopp och som omedelbart får hjärt-lungräddning (HLR) innan de kommer till sjukhus klarar sig bättre än barn med hjärtstopp som inte ges HLR. Det visar en studie som presenteras i tidskriften Lancet.

Studien har gjorts i Japan och omfattar uppgifter från 5 170 barn (under 18 års ålder) som drabbades av hjärtstopp utanför sjukhus. Dessa har delats upp i hjärtstopp till följd av rent kardiella orsaker och hjärtstopp av icke-kardiella orsaker, exempelvis trauma eller drunkning. Forskarna har sammanställt uppgifter om huruvida barnen gavs HLR innan de kom till sjukhus; det rör sig i majoriteten av fallen om hjärt-lungräddning som utförts av individer utan medicinsk bakgrund. Man har inkluderat uppgifter om ifall hjärt-lungräddningen gavs som enbart kompressioner eller om det också gavs konstgjord andning. Huvudsakligt resultatmätt var förekomst av neurologiska restsymtom en månad efter hjärtstoppet, vilket definierats genom Glasgow Pittsburgh-skalan.

Av de 5 170 barnen drabbades 3 675, motsvarande 71 procent, av hjärtstopp till följd av icke-kardiella orsaker. Resterande 29 procent (1 495 barn) var kardiellt orsakade. Närmare hälften (47 procent) av samtliga drabbade gavs HLR. 1 551 barn (motsvarande 30 procent av alla drabbade) gavs både kompressioner och konstgjord andning, medan 888 barn (17 procent) bara gavs kompressioner.

Det visade sig att bland barn som fick HLR var det tre gånger vanligare att utfallet var positivt – alltså inga neurologiska restsymtom efter en månad – än bland barn som inte fått HLR. När det gällde barn med hjärtstopp till följd av kardiella orsaker tycktes det inte spela så stor roll om kompressionerna varvades med konstgjord andning eller inte. Om man däremot tittade på hjärtstopp till följd av icke-kardiella orsaker spelade det däremot roll om konstgjord andning gavs, då det förbättrade prognosen.

Att omedelbar hjärt-lungräddning utanför sjukhus vid hjärtstopp förbättrar prognosen för vuxna är känt sedan tidigare. Den aktuella studien visar att detta gäller också för barn. En intressant



Kompressioner i kombination med konstgjord andning förbättrar prognosen hos barn som drabbats av hjärtstopp utanför sjukhus.

Foto: SPL/IBL

skillnad i sammanhanget är att 71 procent av alla fall av hjärtstopp hos barn har icke-kardiella orsaker, medan en något mindre andel, 65 procent, har icke-kardiella orsaker hos vuxna.

Alla människor bör vara förtrogna med hur man ger kompressioner om någon drabbas av hjärtstopp, konstaterar författarna. Optimalt vore givetvis om alla människor dessutom kunde ge konstgjord andning. Det är dock extremt viktigt att individer som sannolikt oftare befinner sig i närheten då någon drabbas av ett hjärtstopp, exempelvis badvakter och lärare, är väl förtrogna med tekniken med kompressioner i kombination med konstgjord andning.

Anders Hansen  
läkare, frilansjournalist

Kitamura T, et al. Lancet. 2010.  
doi: 10.1016/S0140-6736(10)60064-5