

Komplex patogenes ger problem i arbetsskaderätten

Fordras inom arbetsskaderätten en sådan enkel kausalitet att en enda skadlig exponering ger en specificerad sjukdom? Då skulle man nog få begränsa sig till fall med traumata och vissa infektioner. Nej, oftast rör det sig om tillstånd med komplex patogenes, och de kräver en handläggning som tar hänsyn till detta. Det gäller även den i Läkartidningen relaterade bedömningen av sambandet mellan exponering för lösningssmedel och uppkomst av multipel skleros.

De senaste veckorna har massmedia intresserat sig för en nyskriven artikel i Landstingsvärlden (5-6/99) om narkosköterskan i Linköping som redan för ett par år sedan fick sin MS-sjukdom godkänd som arbetsskada på grund av exponering för lösningssmedel, vilket även uppmärksammades i TV2s Rapport den 24 februari. Det nya var egentligen journalistens koppling till avsaknaden av lagstadgade punktutslag på en operationscentral på Universitetssjukhuset i Linköping. Men efter denna artikel slog fyra MS-drabbade narkosköterskor på Falu lasarett larm till Yrkesinspektionen (Falu-Kuriren 26/2).

Hittills har arbetsskadeärenden avseende MS och exponering för lösningssmedel bedömts olika från fall till fall. För snart två år sedan avslog t ex en oenig regeringsrätt en målars ersättningskrav för sin MS-sjukdom. Detta föranledde ett replikskifte i Läkartidningen 39/98 – mellan Christer Edling, Johan Bring och P O Lundberg – om MS och lösningssmedel som refererar till min forskning och som jag önskar kommentera.

Bring kritiserade den neurologiskt

Författare

ANNE-MARIE LANDTBLOM
med dr, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

sakkunnige P O Lundbergs svaga stöd till förmån för ett orsakssamband och hävdade att det kunde bero på dennes grundläggande missförstånd av hur statistik och sannolikhetsresonemang ska tolkas. Jag beklagar först och främst att P O Lundbergs utredning baserades på ett fall av icke säkerställd MS-diagnos. Detta bör enligt min mening förhindra att detta rättsfall blir prejudicerande. Jag håller med Bring om att såväl epidemiologisk som neurologisk expertis nog är att föredra i ärenden som bygger på epidemiologiska studier.

Komplex patogenes passar inte med enkla kausalitetsmodeller

P O Lundberg citerade en konklusion i min avhandling [1]: »Exponering för organiska lösningssmedel kan spela en etiologisk roll vid utvecklingen av MS, förmodligen verkande i kombination med andra faktorer och på detta sätt utlösa en klinisk MS hos en redan predisponerad person.» Han accepterade denna tolkning, men ansåg att inga data talar för att organiska lösningssmedel ensamma orsakar MS samt att organiska lösningssmedel statistiskt synes spela en liten roll i sammanhanget (ca 2 ggr ökad risk).

Här finns anledning att stanna upp. Fordras inom arbetsskaderätten en sådan enkel kausalitet att en enda skadlig exponering ger en specificerad sjukdom? Då skulle man nog få begränsa sig till fall med traumata och vissa infektioner. Nej, många spontant uppträdande invärtesmedicinska sjukdomar (t ex hjärtinfarkt, ulcus ventriculi) har ju, när de skärskådas i arbetsrätts-sammanhang, en komplex patogenes, och detta kommenteras också explicit i det vetenskapliga underlaget för försäkringsmedicinska bedömningar »Arbetsjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete» [2].

Att en dubblerad risk (relativ risk, RR, eller odds ratio, OR = 2) från lösningssmedel vid MS skulle »spela en liten roll i sammanhanget» är tveksamt. Rent numerärt är det kanske ett fåtal personer som får MS på grund av lösningssmedel, men för den exponerade patienten har det betydelse. Däremot är en riskfaktor 2 inte alltid möjlig att upptäcka in-

DEBATT

”Det är mycket olyckligt att ett osäkert sjukfall blivit föremål för granskning på högsta juridiska nivå. Man kan fråga sig om Socialstyrelsen inte borde ha föranstaltat om vidare utredning av det aktuella fallet, när dess expert underkänt diagnostiseringen!”

tuitivt vid tämligen sparsam exponering och en så pass sällsynt sjukdom som MS; riskökningen »märks inte i väntrummet». Incidensen 5 fall av MS/100 000 invånare och år skulle vid en andel av 15 procents lösningssmedelsarbetande ge 0,75 exponerat MS-fall/100 000 invånare och år. Vid dubblerad risk stiger siffran till 1,5 exponerade fall.

För att belysa bidragen från skilda riskfaktorer används begreppet etiologisk fraktion. Ett riskresonemang i arbetsskaderätten bör ta hänsyn till denna beräkning. För exponerade är etiologiska fraktionen $EF1 = (RR1)/RR$ vilket i tre av de av mig relaterade studierna [3-5] ligger mellan 47 och 75. Detta skulle innebära att 47-75 procent av de lösningssmedelsexponerade MS-fallen relaterar till denna exponering med eller utan andra delorsaker involverade. För män stiger den etiologiska fraktionen till 68-82 procent, vilket i sammanhanget är ett högt tal.

Sakkunnigutlåtandet ger upphov till intrikata frågor: Ska ett riskbidrag från lösningssmedelsexponering negligeras om vissa genetiska villkor måste vara uppfyllda för att utlösa en klinisk sjukdomsbild? Ska ett riskbidrag från lösningssmedel underkännas om andra exponeringsfaktorer kan ge kompletterande risker?

Hills kriterier

Kausaliteten bedöms ofta med hjälp av Hills kriterier eftersom enfaktorförklaringar (av typ Kochs postulat) idag sällan ter sig relevanta. Studierna om

MS och lösningsmedel ger täckning för en del av Hills kriterier, nämligen kriterierna konsistens, tidsrelation, trovärdighet och möjligen specificitet och styrka, men inte kriterierna dos-respons, koherens och experiment (se ruta). När det gäller dos-respons kan man tänka sig att lösningsmedel fungerar på ett icke toxiskt sätt, genom immunologiska mekanismer. Här kan också finnas svårigheter att kvantifiera exponeringen för lösningsmedel.

Hur starkt är orsakssambandet?

Stora svårigheter uppkommer vid bedömning av yrkesexponeringar vid en spontant uppträdande sjukdom [2]. Förhållanden ska redovisas som kan ligga till grund för en försäkringsmässig bedömning om »övervägande skäl talar för ett orsakssamband».

Jag citerar: »Lagtext och proposition ger ganska ringa vägledning om hur detta ska avgöras. (---) det kan tolkas så att faktorn måste vara en nödvändig orsak till uppkomsten av sjukdomen, vilket i praktiken skulle innebära att nästan inga sjukdomar klassificerades

Hills kriterier

1. *Styrkan.* Är det en påtaglig skillnad i risk bland dem som utsätts för faktorn eller ej, dvs om den relativa risken är hög talar det för ett samband.

2. *Konsistensen.* Samma eller liknande fynd i många undersökningar gjorda av många undersökare talar för ett kausalsamband.

3. *Specificiteten.* Om den sjukdom som uppträder är mycket specifik både avseende typ och lokalisation och förekommer vid en speciell exponering talar det för samband.

4. *Tidsrelation.* Exponering ska föregå sjukdomen.

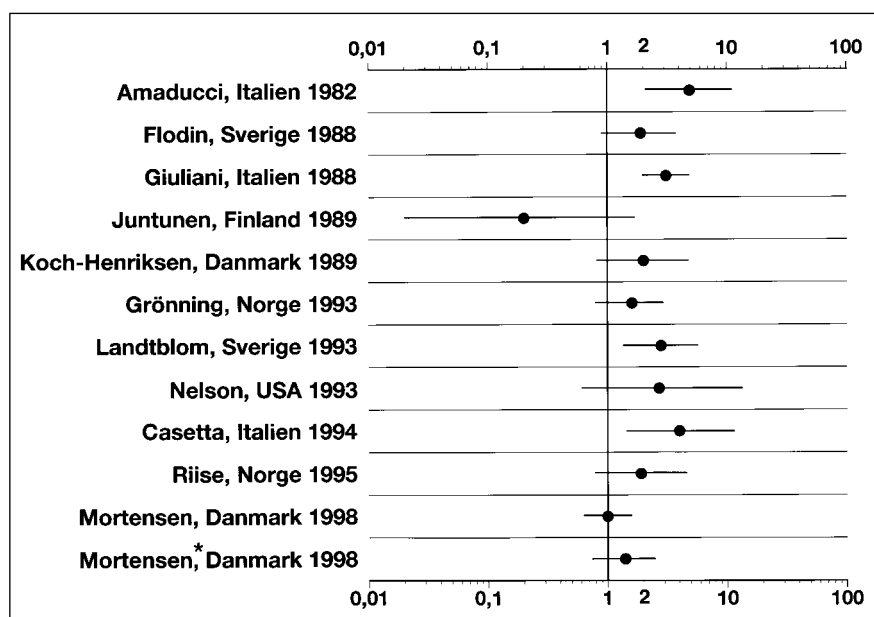
5. *Dos-respons.* Om hög exponering ger högre risk än låg exponering talar det för orsakssamband.

6. *Trovärdighet.* Kan sambandet förstås utifrån existerande biologiska teorier och kända mekanismer ger det stöd för att det råder orsakssamband.

7. *Koherens.* Stämmer fynden med sjukdomens naturalhistoria? Tjära från tobaksrök orsakar hudcancer hos djur, vilket ger stöd för att tobaksrökning kan leda till lungcancer.

8. *Experiment.* Leder elimination av faktorn till att förekomsten av sjukdom minskar talar det för ett orsakssamband.

9. *Analogi.* Röda hund och neurosedyn (talidomid) kan orsaka fosterskador, varför vi kan acceptera att även andra virus eller läkemedel kan orsaka fosterskador.



Figur 1. Risktalen – OR, RR, SIR (standardized incidence ratios) – för lösningsmedelsexponering vid multipel skleros i elva epidemiologiska studier. * = min beräkning.

som arbetssjukdomar. (---) Problemet är att man i det enskilda fallet nästan aldrig med full säkerhet kan säga att sjukdomen beror på faktorn i fråga» [2].

Patogenesen vid MS bedöms av många vara komplex med flera exogena faktorer opererande på en genetisk bas [6]. Samma gäller för andra folksjukdomar med komplex patologi och vissa riskbidrag i arbetsmiljön, t ex reumatoid artrit som misstänkts ha ett samband med lösningsmedelsexponering [7].

Är lösningsmedelsexponering ett viktigt kausalt agens för MS eller katalyserar den, dvs tidigarelägger, MS-insjuknandet hos en redan predisponerad person, på samma sätt som psykiska traumata, infektioner och stress iakttagits föregå MS-debut? Även om lösningsmedelsexponering betraktas som en katalysator, en »trigger», är det troligt att den ökar prevalensen och också bidrar till MS-insjuknande hos individer som möjligen, trots predisposition, aldrig skulle utvecklats kliniska symtom utan denna exponering.

Svår arbetsskadeprövning

Arbetsskadeprövningen sker i två steg. Det första ska ta hänsyn till om det finns faktorer (här: lösningsmedel) i arbetsmiljön som kan ge en skada av det aktuella slaget (här: MS). Tyvärr kunde den sakkunnige i det relaterade fallet inte styrka skadlig inverkan, eftersom MS-diagnosen inte ansågs vara klart styrkt. Det är mycket olyckligt att ett osäkert sjukfall blivit föremål för granskning på högsta juridiska nivå. Man kan fråga sig om Socialstyrelsen inte borde ha föranstaltat om vidare ut-

redning av det aktuella fallet, när dess expert underkänt diagnostiseringen!

Inte heller det andra steget (bevisregeln) – som avser orsakssamband – bedömdes av den sakkunnige som uppfyllt i detta fall på grund av »den svaga grund som påståendet om orsakssamband mellan organiska lösningsmedel och MS vilar på».

En grafisk sammanställning av risktalen i nio epidemiologiska studier av MS och lösningsmedelsexponering samt en metaanalys ur min avhandling [8] ger dock en rätt enhetlig trend med positivt risksamband. Nya studier har publicerats efter min metaanalys 1996, t ex den av Lundberg citerade undersökningen av Mortensen [9], som ej rapporterar något orsakssamband i en lösningsmedelsexponerad kohort.

I motsägelse till denna slutsats noteras märkligt nog, vid en noggrann genomgång av deras data, en ökad risk för exponerade vid kohortens start år 1970, då exponerade och oexponerade MS-fall »lyftes ur». Vid etablerandet av den exponerade respektive oexponerade kohorten var prevalenskvoten 1,4 (95 procents konfidensintervall, 0,9–2,2). En annan norsk kohort av målare [10], med en relativ risk på 1,9 (95 procents KI, 0,9–4,3), ger stöd för en ökad MS-risk hos lösningsmedelsexponerade.

Risktalen i elva representativa epidemiologiska studier visas i Figur 1 [8]. Ett negativt samband hade rimligen givit en slumpvis fördelning av risktalen. Att sedan inte alla studierna uppvisar statistiskt signifikanta RR/OR är från statistisk/epidemiologisk synpunkt inte det viktigaste när trenden är så klar.

Fyrkantig lagstiftning

Arbetsskadelagstiftningen känns i mångt och mycket fyrkantig när den ska

appliceras på ett fall som detta. En dom faller eller friar. Kanske skulle situationen vara lättare om det funnes partiella ersättningar om riskbidrag från arbetet medverkat till sjukdomsutvecklingen? Å andra sidan är arbetsskadeersättningarna jämförelsevis låga i relation till det faktiska handikapp som många arbetsskadade har på arbetsmarknaden.

Fördjupad epidemiologisk forskning särskilt avseende anestesipersonal framstår som en angelägen uppgift efter larmet från Falu lasarett, och förbereds för närvarande inom vår forskningsgrupp.

Referenser

1. Landtblom AM. Epidemiological and radiological aspects of multiple sclerosis. Thesis. Linköping: Linköping University, 1996.
2. Westerholm P, red. Arbetssjukdom – skadlig inverkan – samband med arbete. Ett vetenskapligt underlag för försäkringsmedicinska bedömningar (sex skadeområden). Arbete och hälsa 1995: 16 (Vetenskaplig skriftserie). Stockholm: AMF, Arbetslivsinstitutet, 1995.
3. Landtblom AM, Flodin U, Karlsson M, Pålhagen S, Söderfeldt B. Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 399-404.
4. Flodin U, Söderfeldt B, Noorlind-Brage H, Fredriksson M, Axelson O. Multiple sclerosis, solvents and pets: a case-referent study. *Arch Neurol* 1988; 45: 620-3.
5. Casetta I, Granieri E, Malagù S, Tola M, Paolino E, Caniati L et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: A community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 120-8.
6. Detels R. Case control studies of multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 1982; 1: 117.
7. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau A. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 305-10.
8. Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: A synthesis of the current evidence. *Epidemiology* 1996; 7: 429-33.
9. Mortensen JT, Brønnum-Hansen H, Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology* 1998; 9: 168-71.
10. Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Multiple sclerosis and occupational exposure to organic solvents – a historical cohort study. Proceedings, 25th International Congress on Occupational Health, Stockholm, Sept 1996. Abstract book II: 212.

KORTKLIPPT



Kemoterapi som tillägg bättre vid cervixcancer

National Cancer Institute (NCI) i USA anser på basis av resultat av fem fas 3-studier att överlevnaden vid invasiv cervixcancer kan öka med 30–50 procent om dagens standardbehandling (operation och radioterapi) kompletteras med cisplatinbaserad kemoterapi. Totalt inkluderades mer än 1 900 kvinnor i studierna, av vilka tre publiceras i *New England Journal of Medicine* den 15 april. Tidskriften redovisade artiklarna på sin hemsida två månader i förväg (www.nejm.org).

Enligt en artikel i *BMJ* (1999; 318: 623) anser NCI-chefen Richard Klausner att resultaten kommer att förändra standardbehandlingen vid cervixcancer. Kemoterapi som gavs inom 16 timmar efter strålbehandlingen ökade tre respektive femårsöverlevnaden väsentligt jämfört med enbart strålbehandling i de randomiserade studierna. I dessa användes följande substanser enbart eller i olika kombinationer: cisplatin, hydroxiurea och 5-fluorouracil.

Ytterligare en medicin mot Alzheimers sjukdom

Resultaten av en randomiserad dubbelblindprövning av rivastigmin på 725 patienter vid 45 centra i Europa och USA tyder på att denna nya hämmare av acetylcolinesteras liksom föregångarna takrin och donepezil har en måttlig effekt på patienter med lindrig eller måttlig Alzheimers sjukdom. Också för rivastigmin noterades mycket varierande resultat hos de 50 till 85 år gamla patienterna (*BMJ* 1999; 318: 615-6, 633-40).

Rivastigmin gavs i två doser: 1–4 mg respektive 6–12 mg per dag, med upp-trappning under 12 veckor, som följdes av 14 veckors bedömningsperiod.

Forskarna bakom studien drar slutsatsen att medlet tolereras väl och är effektivt, att det förbättrar kognition och deltagande i dagliga livets aktiviteter mer än placebo. Dock fick biverkningarna 23 procent i högdosgruppen att avbryta behandlingen, tre gånger så många som i lågdos- och placebo grupperna.

En ledarskribent pekar på att förbättringarna är måttliga och att det är oklart vad mätresultaten i olika skalor innebär i form av klinisk effekt för de sjuka, även om vårdarna fann en mindre förbättring i livskvalitet för dem som fått rivastigmin. Det finns fortfarande många frågetecken kring bl a kostnaderna och selektionen av patienter. Den bedömning som krävs in-

nan medlen sätts in kanske blir lika dyr som medlen själva, men den kan potentiellt leda till bättre tillgång till behandling och stöd för patienter med demens och deras vårdare, slutar ledarskribenten.

Kort zidovudinkur i u-land mot HIV-smitta mor-barn

Försöken att hindra att HIV-smittade gravida kvinnor överför viruset till sina barn har varit framgångsrika i västvärlden de senaste fem åren. Upp till 25 veckors behandling av modern med zidovudin före och under förlossningen och en sex veckors kur till den nyfödde (den s k PACTG-modellen) har sänkt frekvensen av HIV-överföring till under 6 procent, ännu lägre om kejsarsnitt används, påpekar en ledarskribent i *Lancet* i samband med att tidskriften redovisar tre studier av en kort zidovudinkur i Thailand, Elfenbenskusten och Burkina Faso (1999; 353: 766-7, 773-92).

Där fick kvinnorna zidovudin två-tre veckor före och under förlossningen, medan de nyfödda inte fick zidovudin alls. I Thailand förekom inte amning, vilket var regel i de afrikanska studierna. Den relativa effektiviteten i fråga om att förhindra HIV-överföring beräknades till 68 procent med västvärldens modell, 50 procent i den thailändska studien och 37 procent i de afrikanska undersökningarna, som dock avbröts i förtid. Amning tycks öka risken, men i många fall finns inget realistiskt alternativ i fattiga länder.

Den korta zidovudinkuren kostar ca 50 dollar (mot 800 för PACTG-modellen) men även den kostnaden är för hög i u-länder. Där är det också svårt att uppfylla kraven för att en effektiv kur skall nå många: kvinnorna måste testas för HIV, få och följa kuren samt få hjälp av utbildad personal vid förlossningen.

Autoimmun attack följd av molekyllär hämning?

Kan molekyllär hämning och en autoimmun reaktion förklara ett samband mellan Chlamydia-infektion och hjärtsjukdom? Det tror forskare från Toronto som funnit att en sekvens på fyra aminosyror i ett ytprotein hos *Chlamydia trachomatis* också finns i myosin i rätt-hjärta. De tycker sig i djurförsök ha fått stöd för hypotesen att kroppens immunförsvar därför kan angripa både inkräktaren *Chlamydia* och värdens eget myosin (*Science* 1999; 283: 1238-9, 1335-8).

Yngve Karlsson