

Nya forskningsresultat om perinatale riskfaktorer:

Återupplivning med syrgas ökar risk för barnleukemi

■ Behandlingsresultaten för barnleukemi har förbättrats avsevärt de senaste decennierna, men etiologin till sjukdomen är fortfarande okänd. Incidenstoppen för barnleukemi ligger mellan två och fyra års ålder, vilket har föranlett att perinatale exponeringar, såsom joniserande strålning, infektionsrelaterade faktorer och miljöfaktorer, länge har diskuterats som en del i etiologin.

Vi har funnit tidigare okända samband mellan vissa perinatale faktorer och leukemi under barneåren. Dessa är presenterade i en nyligen publicerad avhandling: Naumburg E. Perinatal risk factors for childhood leukemia. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala; 2002.

■ Material och metod

Avhandlingen bygger på fem populationsbaserade fallkontrollstudier av en grupp om 652 barn med leukemi, födda mellan 1973 och 1989. Dessa fall har matchats individuellt med kön och födelsetid mot friska kontroller. Exponeringsdata har inhämtats från mödra- och förlossningsvårdsjournaler. Efter som barn med Downs syndrom har en ökad risk för att utveckla leukemi, har dessa barn exkluderats. Analyserna utfördes med betingad logistisk regression, och vi stratifierade för typ av leukemi, lymfatisk eller myeloisk, samt för ålder vid insjuknandet.

■ Resultat

Vi kunde inte finna något statistiskt signifikant samband mellan prenatal exponering för ultraljud eller röntgen och lymfatisk eller myeloisk leukemi hos barn [1, 2]. Dessa resultat kvarstod även då vi stratifierade för antal undersökningar eller för tidpunkt under graviditeten då undersökningen utfördes. Vi fann dock en signifikant ökad risk för spädbarnsleukemi (dvs leukemi hos barn som är under ett års ålder vid diagnos) efter prenatal exponering för röntgen (OR=2,36, 95 procents konfidensintervall; 1,12–4,96).

Det förelåg inget signifikant samband mellan ospecificerad infektion hos modern under graviditeten och risk för barnet att utveckla leukemi (OR=1,25, 95 procents konfidensintervall; 0,95–1,64) [3], men då vi stratifierade för typ av infektion fann vi att prenatal exponering för nedre genital infektion hos modern under graviditeten gav nästan en dubbling av risken att utveckla leukemi under barneåren (OR=1,78, 95

SAMMANFATTAT

Prenatal exponering för ultraljud eller röntgen är inte förenad med en ökad risk för barnleukemi.

Prenatal exponering för maternell nedre genital infektion är förenad med en ökad risk för barnleukemi.

Återupplivning med 100 procent syrgas är förenad med en ökad risk för lymfatisk barnleukemi. Återupplivning med syrgas kan vara en oberoende riskfaktor, och förhållandet kan vara dosberoende.

Ung maternell ålder, exponering för maternell nedre genital infektion under graviditeten och exponering för röntgen under graviditeten är förenade med en ökad risk för spädbarnsleukemi.

procents konfidensintervall; 1,17–2,72). Sambandet var ännu något starkare för barn som vid diagnostillfället var fyra år eller äldre (OR=2,01, 95 procents konfidensintervall; 1,12–3,80) eller som var under ett års ålder (OR=2,51, 95 procents konfidensintervall; 1,00–6,27).

Det fanns inget samband mellan prenatal exponering för urinvägsinfektion eller generell infektion (övre luftvägsinfektion, gastroenterit eller lunginflammation) och barnleukemi.

Faktorer relaterade till födseln, såsom Apgar-poäng eller hög födelsevikt, var inte förenade med en ökning av risken för lymfatisk barnleukemi [opubl data], däremot ökade risken för spädbarnsleukemi. Vi fann dock att återupplivning med 100 procent syrgas direkt post partum gav en nästan trefaldig ökning av risken för akut lymfatisk leukemi under barneåren (OR=2,87, 95 procents konfidensintervall; 1,21–6,82). Risken ökade ytterligare om återupplivningen pågick i mer än tre minuter (OR=3,54, 95 procents konfidensintervall; 1,16–10,80). Sambandet kvarstod även efter justering för låga Apgar-poäng.

Faktorer som visade sig ha samband med spädbarnsleuk-

emi var om modern arbetade inom barnomsorg eller skola samt inom hälso- och sjukvård eller var under 20 års ålder vid barnets födsel.

II Diskussion

Resultaten från vissa av våra studier är betryggande. Inom modern antenatal vård har ultraljudsundersökningar i många fall ersatt äldre tiders röntgenundersökningar. Detta har inte inneburit en ökad risk för barnen att senare under livet utveckla leukemi. Vi har inte i våra studier kunnat bekräfta det etablerade sambandet mellan prenatal exponering för joniserande strålning och leukemi hos barn [4-6], annat än möjligen för den lilla andel barn som får leukemi under det första levnadsåret. Dagens röntgenundersökningar används mer restriktivt och med lägre doser. Exponering för prenatal röntgen kan idag inte anses vara någon betydande etiologisk faktor till barnleukemi.

Den fetala immunologiska utvecklingen, och störningar av denna, har länge diskuterats som del i barnleukemins etiologi. Exponering för nedre genital infektion hos modern under graviditeten gav i våra studier en ökad risk att utveckla barnleukemi, både för hela gruppen och för spädbarnsgruppen. Flera studier har visat att maternell bakteriell vaginos ger förhöjda nivåer av cytokiner hos både modern och fostret och sedan det nyfödda barnet. I såväl djurexperiment som in vivo har förhöjda nivåer av cytokiner varit förenade med till exempel neuronala skador hos fostret eller bronkopulmonell dysplasi hos det nyfödda barnet [7]. Man kan spekulera över att de vaginala immunologiska mekanismerna är förändrade vid en nedre maternell genital infektion och att den normala interaktionen mellan fostrets och moderns immunologi är störd. Effekten av detta på det växande fostrets immunologiska utveckling är ökad.

Vaginala infektioner är vanligare hos gravida tonåringar än hos äldre gravida kvinnor, och både ung maternell ålder och nedre genital infektion var förenade med en ökad risk för spädbarnsleukemi i vår studie. Då modern arbetade inom barnomsorg eller skola, samt inom hälso- och sjukvård, ökade också risken för spädbarnsleukemi. Dessa arbeten kan kanske vara markörer för exponering för infektioner, och det är känt att upprepade infektioner under graviditeten kan ge fetala skador.

Ett flertal förlossningsrelaterade faktorer, såsom hög eller låg födelsevikt, låga Apgar-poäng och asfyxi, har visat sig ha samband med barnleukemi [8, 9]. Dessa faktorer är också relaterade till syrgasbehandling. Vi fann att syrgasbehandling direkt efter födseln nästan trefaldigade risken att senare under barnåren utveckla leukemi. Återupplivning med syrgas är en av de vanligaste behandlingar som ges till nyfödda [10], och det har visat sig att detta är förenat med ett flertal skador hos det nyfödda barnet [11-13] och att fria syreradikaler är cancerogena [14]. De långsiktiga cancerogena effekterna av syrgasbehandling post partum har inte studerats tidigare. Vissa studier har visat att återupplivning med luft är lika effektivt som återupplivning med syrgas [15-17]. Våra resultat kan, om de bekräftas av andra, bidra till debatten om syrgasens roll i en återupplivningssituation och dess effekter i ett längre perspektiv.

Vi fann att syrgasbehandling direkt efter födseln och exponering för nedre genital infektion hos modern under graviditeten gav ökade risker för att utveckla barnleukemi, men att dessa samband främst gällde barn som var fyra år eller äldre vid insjuknandet. Enligt Greaves' hypotes kan akut lymfatisk leukemi hos barn uppstå till följd av två oberoende mutationer, den första redan intrauterint och den andra under tidig barndom. Barnleukemi kan därefter uppkomma som ett felaktigt svar på en banal infektion [18]. Våra studier har inte

kunnat identifiera riskfaktorerna för det stora flertalet patienter – de barn som är mellan två och fyra år vid insjuknandet. Man kan dock tänka sig att barn som utvecklar leukemi har varit exponerade för faktorer vilka kan predisponera för leukemi både intrauterint och neonatalt. Vi tror att maternell nedre genital infektion och/eller syrgasbehandling kan vara några av dessa faktorer.

II Konklusion

Resultaten från de fem studierna inkluderade i avhandlingen »Perinatal risk factors for childhood leukemia« visat att prenatal exponering för ultraljud eller röntgen inte innebär ökad risk för barnet att utveckla leukemi under barnåren. Det är dock inte uteslutet att fetala eller neonatala händelser har betydelse för etiologin. Vi fann att exponering för nedre genital infektion hos modern eller syrgasbehandling i en återupplivningssituation direkt efter födseln var förenade med ökad risk att utveckla barnleukemi.

Referenser

1. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Ekblom A. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukemia: a case-control study. *BMJ* 2000;320:282-3.
2. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Hall P, Boice JD, Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic x-rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Radiation Research* 2001;156:718-23.
3. Naumburg E, Bellocco R, Cnattingius S, Jonzon A, Ekblom A. Perinatal exposure to infection and risk of childhood leukemia. *Med Ped Oncology*. In press 2002.
4. Zack M, Adami HO, Ericson A. Maternal and perinatal risk factors for childhood leukemia. *Cancer Res* 1991;51(14):3696-701.
5. Boice J, Inskip P. Radiation-induced leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, editors. *Leukemia*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1996. p. 195-209.
6. Boice J, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59(4):227-33.
7. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
8. Ross J, Potter J, Shu X, Reaman G, Lampkin B, Robinson L. Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Ann Epidemiol* 1997;7:172-9.
9. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, Pourtsidis A, Kogevinas M, Kalmanti M, et al. The risk profile of childhood leukemia in

FOTO: STIG HAMMARSTEDT/PRESSENS BILD

Ny forskning visar att barn som före födseln utsätts för ultraljud eller röntgen inte löper en ökad risk för att drabbas av barnleukemi.

- Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 1997;76(9):1241-7.
10. Saugstad OD. Practical aspects of resuscitating asphyxiated newborn infants. *Eur J Pediatr* 1998;157 Suppl 1:S11-5.
 11. Saugstad OD. Is oxygen more toxic than currently believed? *Pediatrics* 2001;108(5):1203-5.
 12. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996;85:1-4.
 13. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O. Resuscitation of asphyxiated newborn infants with room air or oxygen: an international controlled trial: the Resair 2 study. *Pediatrics* 1998;102(1):e1.
 14. Martinez-Cayuela M. Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995;77:147-61.
 15. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Pallardo FV, Vina J. Resuscitation with room air instead of 100 % oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics* 2001;107(4):642-7.
 16. Vento M, Asensi M, Sastre J, Garcia-Sala F, Vina J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born infants. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):261-7.
 17. Saugstad O. Resuscitation of newborn infants with room air or oxygen. *Semin Neonatol* 2001;6(3):233-9.
 18. Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993;7(3):349-60.

SUMMARY

Results of recent research on perinatal risk factors: Resuscitation using oxygen increases risk of childhood leukemia

Estelle Naumburg

Läkartidningen 2002;99:2745-7

The five studies presented in this thesis were all conducted in Sweden as population based case-control studies. Children with Down's syndrome were excluded. A total of 652 cases were encompassed in the studies. Exposure data were blindly extracted from standardized medical records. There was no association between prenatal exposure to ultrasound or diagnostic x-rays and childhood leukemia. A history of maternal lower genital tract infection significantly increased the risk of childhood leukemia. This association was especially evident in children diagnosed at four years or older or in infancy. Resuscitation with 100 % oxygen with a facemask and bag directly postpartum was associated with increased risk of childhood lymphatic leukemia.

Previously described exposure risks related to childhood leukemia could not be confirmed by these studies. However, this thesis indicates that events during pregnancy or the neonatal period are associated with increased risks of lymphatic and infant leukemia.

Correspondence: Estelle Naumburg, Dept of Women's and Children's Health, Akademiska barnsjukhuset, SE-751 85 Uppsala, Sweden (estelle.naumburg@kbh.uu.se)

Särtryck

Läkartidningen

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994-95 publicerade Läkartidningen 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen.

De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 65 kronor



Missöden misstag missbruk

Beställer härmed.....ex
av "Missöden, misstag, missbruk"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker