

Ingen tydlig risk för ovarialcancer av infertilitetsbehandling

Jensen och medarbetare vid Danish Cancer Society har nyligen publicerat ett arbete i BMJ [1]. Med frågeställningen om farmaka som används i behandlingen av infertilitet är korrelerade med ökad risk för ovarialcancer har man undersökt en kohort på över 54 000 kvinnor som sökt för infertilitet mellan åren 1963 och 1998. Via cancerregistret fann man diagnosen ovarialcancer hos 193 av dessa kvinnor, varav 156 kunde inkluderas i studien. Från den resterande kohorten valdes 1 241 kvinnor slumpmässigt som kontrollgrupp.

Exponering för fyra typer av farmaka studerades: gonadotropiner, klomifencitrat, humant koriongonadotropin (hCG) och gonadotropinfrisättande hormon (GnRH). Antalet kvinnor med diagnosen ovarialcancer som använt något av dessa varierade mellan 15 (GnRH) och 58 (klomifencitrat).

Det övergripande resultatet visade att inget av dessa farmaka korrelerade signifikant med prevalensen av ovarialcancer i sig. Kontroll för riskfaktorer såsom nulliparitet, ålder och antalet stimulerade cykler påverkade inte heller resultatet. Fyra histologiska grupper analyserades separat: serös, mucinos, endometroid, klarcells- och övrig ovarialcancer. Ett signifikant samband upp-

trädde mellan klomifencitrat och serös cancer med en riskkvot på 1,67 – även efter kontroll av paritet. Klomifencitrat var med god marginal det mest använda läkemedlet, vilket 58 av 77 (75 procent) av de kvinnor som använt fertilitetsfrämjande farmaka hade erfarenhet av.

Studien är betydelsefull av en rad orsaker: den är en av de största som gjorts, registren som använts är tillförlitliga och cancerregistret har varit en förutsättning. Mycket viktigt är att infertila kvinnor använts som kontrollgrupp, vilket inte gjorts tidigare i en studie av denna storlek. Infertilitet i sig innebär ökad risk för ovarialcancer. Vidare har man kunnat kontrollera för en hel del riskfaktorer för ovarialcancer.

Författarna pekar på en del svagheter. Det gäller antalet fall av de olika histologiska typerna som, förutom vid serös cancer (n = 90), var litet. En annan svaghet är den relativt korta uppföljningstiden: i genomsnitt 16 år och en medianålder på 47, medan ovarialcancer vanligast uppträder i 60-årsåldern. I en svensk studie som var mindre än denna kunde man följa infertila kvinnor i genomsnitt 33 år och upp till 61 års ålder. I hela materialet sågs ingen ökning av ovarialcancerfrekvensen [2].



Foto: SPL/IBL

Exponering för fyra typer av fertilitetsfrämjande farmaka har undersökts i den aktuella danska studien.

Jensen och medarbetare har givit ett viktigt bidrag till forskningen om infertilitetsbehandling och visat att risken för framtida ovarialcancer är låg eller ingen.

Staffan Nilsson

adj professor, IVF-kliniken, Falu lasarett

1. Jensen A, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ*. 2009;338:b249.

2. Sanner K, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1152-8.

Med vuxnas stöd kan ungas tobaksbruk minskas

AVHANDLING. Det finns inget trollspö i det förebyggande arbetet mot ungas tobaksbruk. Fortsatt kunskapsutveckling i fråga om underliggande mekanismer och preventiva arbetssätt är nödvändig.

I en avhandling har effekterna utvärderats av ett interventionsprogram riktat till unga i Västerbotten, som bedrivits sedan 1993 (Tobaksfri Duo). Vuxnas roll och betydelse i det tobaksförebyggande arbetet har också studerats. Avhandlingen baseras på fyra delstudier utgående från tre separata dataset. Studierna gjordes bland ungdomar i åldern 13, 15 och 17 år.

Under den sjuåriga uppföljningsperioden sjönk 15-åringars rökning med nästan hälften, från 16,7 till 9,2 procent, medan ingen förändring sågs nationellt. En oväntad bonuseffekt rapporterades också. För att få delta i projektet som



Den aktuella avhandlingen emotsäger att ungdomar ignorerar föräldrars försök att motverka tobaksbruk.

Foto: SPL/IBL

vuxen och fungera som stöd för en ung deltagare i Tobaksfri Duo krävdes att den vuxne inte använde tobak. En av fyra vuxna som deltog var tobaksbrukare och slutade använda tobak för att kunna delta. Långsiktigheten i arbetet var viktig, då de större effekterna visade sig först efter tre till fyra år.

I en intervjustudie med 15-åriga rökare beskrevs rökning som ett sätt att få kontroll över sina känslor och sin situation under de tidiga tonåren. Nära relationer med vuxna som »brydde sig» var en anledning till att röka mindre eller

att försöka sluta röka. I en nationell enkätstudie med data från tre årtionden blev tonåringarna alltmer positiva till att föräldrar ingrep mot barns rökning. Ungdomarna stöttade detta, oberoende av om de själva rökte eller inte.

Resultaten talar mot uppfattningen att ungdomar ignorerar eller till och med ser negativt på föräldrars försök att motverka tobaksbruk. En gemensam och konsekvent norm mot tobak från både skola och föräldrar med ett stödjande förhållningssätt kan fungera tobaksförebyggande bland unga.

Maria Nilsson

med dr, Epidemiologi och folkhälsovetenskap, Umeå universitet

Nilsson M. Promoting health in adolescents – preventing the use of tobacco [dissertation]. Umeå: Umeå universitet, Epidemiologi och folkhälsovetenskap; 2009.

HIV-drabbade i Afrika får antiviral terapi för sent

Alltför få HIV-drabbade afrikaner får tillgång till antiviral terapi, och när de väl erbjuds läkemedel har det ofta gått alldeles för långt i sjukdomsförloppet. Så kan man sammanfatta en artikel som presenteras i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

Att öka tillgången till antiviral terapi till HIV-drabbade i Afrika stod länge högt upp på den globalmedicinska dagordningen. Omfattande initiativ, bl a organiserade av namnkunniga individer som Bill Gates och Bill Clinton, bidrog till att uppmärksamma fältet åren efter millennieskiftet. De ansträngningar som gjordes då gav frukt. Priset på antiviral terapi sjönk snabbt, och antalet HIV-smittade människor i fattiga länder som gavs tillgång till antiviral terapi steg. I dag har i storleksordningen tre miljoner människor tillgång till antiviral medicinering i tredje världen.

Nu varnar forskare i *New England Journal of Medicine* för att HIV-frågan kan ha haft sin »plats i solen« och för att intresset håller på att svalna. Trots att antalet smittade som får tillgång till antiviral medicin ökat utgör de tre miljoner HIV-positiva som ges behandling bara en tredjedel av alla som borde ha det. Dessutom anser forskarna att man för ofta väntar för länge med att inleda behandling med bromsmedicin till människor i fattiga länder.

Ett ofta använt riktmärke i många afrikanska länder är att antiviral behandling inleds när CD4-talet understiger $200 \cdot 10^6/l$. Vid denna nivå stiger risken för opportunistiska infektioner snabbt, och patienterna uppvisar ofta symtom. Det ska jämföras mot västvärlden, där man brukar behandla redan vid CD4-värden under $350 \cdot 10^6/l$. Vidare har flera studier presenterats under senare tid som indikerat att behandling bör påbörjas ännu tidigare i förloppet.

Att man sätter in behandlingen för sent får konsekvenser. Risken för tuberkulos ökar, och det gör även risken att HIV sprids då patienterna har högre virusnivåer i blodet under längre tid än de skulle ha haft om behandlingen hade satts in tidigare. Ytterligare en problematik för HIV-smittade i tredje världen kommer från det faktum att man är alltför dålig på att byta antiviral terapi om det visar

sig att det preparat man provat först sviktar, exempelvis på grund av resistensutveckling. Ofta är detta en ren prisfråga.

I dag beräknas att någonstans mellan 30 och 35 miljoner människor bär på HIV. Antalet människor som årligen smittas uppgår till i storleksordningen 2,5 miljoner, och HIV kostar varje år 2 miljoner människor livet. Viruset beräknas hittills ha skördat 25 miljoner människors liv. Afrika är som bekant den kontinent som drabbats hårdast, men man bör ha klart för sig att HIV-situationen i Afrika ofta är svår att generalisera. I vissa områden har man relativt god kontroll, medan situation i andra områden är katastrofal. Till de sistnämnda hör Botswana och Swaziland, de två länder i världen där HIV-prevalensen är högst. I Botswana beräknas ofattbara 40 procent av alla gravida vara HIV-positiva.

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

N Engl J Med. 2009; 360:1808-10.



Bara en tredjedel av de HIV-smittade i Afrika beräknas få antiviral terapi. Ofta väntar man för länge med att inleda behandling med bromsmedicin i fattiga länder.

Foto: André Maslennikov/IBL



Kroniska smärttillstånd uppträder oftare hos kvinnor än hos män, och smärttröskeln tycks vara kopplad till östrogenreceptorn.

Foto: SPL/IBL

Östrogenreceptorn har könsspecifik koppling till smärta

Kroniska smärttillstånd drabbar oftare kvinnor än män. En forskargrupp vid Karolinska universitetssjukhuset visar nu i ett djurförsök att smärttröskeln kan vara kopplad till aktiviteten i östrogenreceptorerna.

Undersökningen bygger på ett experiment med 28 möss, 14 honor och 14 hanar. Hos hälften av mössen var östrogenreceptorerna (ER α och ER β) utslagna med sk knockoutteknik. Först testades smärtkänsligheten hos mössen genom gradvis ökande mekaniskt tryck på baktassen till dess att musen drog undan tassens. Därefter gjordes försöket om efter att man inducerat inflammation i baktassen.

Honmöss med intakta östrogenreceptorer hade lägre smärttröskel än hanmöss. Honmöss med utslagna östrogenreceptorer hade däremot högre smärttröskel, som var på samma nivå som hos hanmöss. För hanmöss var smärttröskeln densamma, oavsett om östrogenreceptorn var utslagen eller inte.

Att östrogenreceptorn har betydelse för smärttröskeln hos honmöss men inte hos hanmöss talar för att aktiviteten i östrogenreceptorn har en könsspecifik koppling till smärta, anser forskarna. Vad som ligger bakom denna skillnad mellan könen är dock oklart.

Anna Feldreich
leg tandläkare, avdelningen för käkkirurgi,
Karolinska universitetssjukhuset,
Huddinge

Li L, et al. Ablation of estrogen receptor alpha or beta eliminates sex differences in mechanical pain threshold in normal and inflamed mice. *Pain.* 2009;143:37-40.

Genetiken bakom typ 1-diabetes

Mycket har hänt vad gäller förståelsen av den genetiska bakgrunden till typ 1-diabetes, men ännu krävs omfattande arbete innan de vetenskapliga framstegen kan resultera i klinisk praxis, enligt en artikel publicerad i tidskriften *New England Journal of Medicine*.

Författarna har gjort en sammanställning av kunskapen om den genetiska bakgrunden till typ 1-diabetes. Det tycks i dag stå klart att flera gener samverkar med miljöfaktorer för att sjukdomen ska uppkomma. Det mest intressanta området är genomet när det gäller typ 1-diabetes är en stor region som kodar för antigenpresenterande HLA-molekyler, som är centrala för immunförsvaret. Denna region är belägen på kromosom sex och rymmer flera hundra gener.

Att HLA-regionen är högintressant för typ 1-diabetes har länge varit känt, men kopplingen har nyligen bekräftats ytterligare i flera sk genome-wide-association-studier. Dessa studier har dessutom kopplat andra områden i arvsmassan till typ 1-diabetes, även om dessa

inte tycks spela så stor roll som HLA-regionen. Ett sådant identifierat område är genen CLEC16A, vars funktion i stort är okänd. Denna gen har tidigare även kopplats till multipel skleros, som i likhet med typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom, vilket gör denna del av arvsmassan intressant när det gäller just utvecklingen av autoimmuna sjukdomar.

Parallellt med sökandet efter riskgener för typ 1-diabetes har mycket arbete lagts ned på att koppla olika virus och bakterier till sjukdomen, tex coxsackievirus B4. Ännu är dock kunskapen om vilket eller vilka agens som utlöser typ 1-diabetes och hur dessa samverkar med olika riskgener relativt begränsad.

Utvecklingen av typ 1-diabetes börjar med en första fas, då den autoimmuna destruktions av betacellerna initieras och eskalerar utan att detta resulterar i symtom för den drabbade. Mycket tyder på att man skulle kunna ha mycket att vinna på att intervensera under denna fas med exempelvis immunsupprimerande läkemedel. Detta kräver emeller-

»Genetikern James Neel konstaterade uppgivet att 'diabetes är en genetikers mardröm' i en artikel från 1976.«

tid att drabbade individer upptäcks tidigt, helst innan de får symtom. För att detta ska vara praktiskt möjligt skulle ökad genetisk kunskap kunna spela en avgörande roll och bidra till att högriskindivider kan identifieras.

Genetikern James Neel konstaterade uppgivet att »diabetes är en genetikers mardröm« i en artikel från 1976. Riktigt så illa skulle de flesta inte beskriva situationen i dag, men det kommer att krävas omfattande arbete och sannolikt dröja flera år innan den ökade kunskapen om genetiska faktorer gör avtryck i den kliniska vardagen.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansensciencecap.se

N Engl J Med. 2009;360:1646-54.

Autistiska barn dåliga på att uppfatta mänskliga rörelser

Redan i 2-årsåldern märks skillnader i hur barn med autism uppfattar mänskliga rörelser jämfört med barn utan autism. Det visar en forskargrupp från USA i en studie som presenteras i tidskriften *Nature*.

Författarna har utgått från 76 barn i 2-årsåldern. Av dessa hade 21 diagnostiserats med autism, medan övriga inte fått denna diagnos. Författarna lät barnen titta på en skärm med tecknad film. Filmen bestod av prickar som rörde sig. I vissa fall rörde sig prickarna slumpmässigt, och i andra fall utgjorde prickarna mänskliga rörelser. Dessa rörelser skapades genom att människor filmades med en dräkt på sig där en prick fästes vid varje led. Hur barnen reagerade på filmen mättes med en teknik som normalt används när man utvecklar datspel och som bygger på att barnens blickmönster följs.

Det visade sig att barn som inte hade autism identifierade rörelser på skärmen som utgjordes av mänskliga rörelser och fokuserade särskilt på dessa. Barnen med autism tycktes däremot

inte uppmärksamma mänskliga rörelser. I stället fokuserade de på rörelser som var korrelerade med ljud. En intressant aspekt kopplat till detta är att författarna vid tidigare undersökningar noterat att barn med autism tycks titta mer på munnen när de ser på en människa som talar – detta till skillnad från barn utan autism, som i större utsträckning fokuserar på ögonen.

Författarna konstaterar sammantaget att barn med autism i större utsträckning tycks koncentrera sig på »fysiska« aspekter som hur ljud och synintryck hör ihop, till skillnad från andra barn som lägger mer vikt vid sociala komponenter – ögonen förmedlar ju som bekant mycket information om en människa.

Nyfödda människor är extremt sår-

Barnen med autism tycktes däremot inte uppmärksamma mänskliga rörelser. I stället fokuserade de på rörelser som var korrelerade med ljud.

bara, och egenskapen att kunna detektera mänskligt rörelsemönster tycks vara djupt rotad. Detta gäller för övrigt inte bara för människor; egenskapen finns hos många arter och tycks ha bevarats under evolutionen. Det beror sannolikt på att den utgör en väsentlig överlevnadsfördel. Det är sannolikt ett effektivt skydd mot hot att tidigt i livet kunna uppfatta att rörelser i omgivningen kommer från den egna arten.

Denna egenskap tycks dock saknas eller vara nedreglerad hos människor med autism. Vad detta beror på är inte klart. Klart är dock att rönen innebär ny kunskap kring den tidiga neurologiska utvecklingen hos individer med autism. Dessutom kan studien i förlängningen komma att bidra till ökade möjligheter till tidig diagnostik av autism.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. 2009;459:257-61.

Indikatorer för patientsäkerhet i Europa

Patientsäkerheten är i fokus också i det europeiska samarbetet. Under 2005–2007 genomfördes ett projekt ägnat att stödja utvecklingen av patientsäkerheten i europeisk hälso- och sjukvård på uppdrag av EU:s ministerråd.

Projektet kallas Safety improvement for patients in Europe (SimPatIE) <www.simpatie.org>, och resultat har nyligen publicerats. I uppdraget ingick bl a att ta fram tillförlitliga indikatorer för kvantitativ mätning av patientsäkerhet. Den metod för att ta fram, definiera och klassificera indikatorer som gruppen använt har stora likheter med den modell för utveckling av kvalitetsindikatorer som används i Socialstyrelsens pågående arbete med att ta fram nationella indikatorer för god vård <http://www.socialstyrelsen.se/AZ/sakomraden/Nationella_indikatorer/>.

Metoden kan beskrivas som en formaliserad konsensusprocess i vilken experter utifrån ett antal bedömningskriterier (relevans, validitet och reliabilitet, användbarhet) poängsätter ett stort antal tänkbara indikatorer och som ett resultat av den processen enas om att rekommendera ett mindre urval. I arbetet ingår också att noggrant karakterisera de valda indikatorerna med avseende på definitioner av ord och uttryck, mätmetod m m.

Resultatet av SimPatIE-gruppens ar-

bete är en lista på 24 indikatorer, de flesta kända från andra indikatorprogram, men ett mindre antal nya indikatorer togs också fram. Av de 24 indikatorerna bedömdes nio vara möjliga att införa direkt inom hela EU, däribland tre av de av projektgruppen formulerade indikatorerna, varav två om mätning av patientsäkerhetskultur och en om handhygien. Övriga förslag på indikatorer att omedelbart införa i hela EU är tex mått på trycksårshänsyn, fallskador och postoperativ sepsis trots att det kan ifrågasättas om rapporteringen till patientadministrativa system och databehandlingen är tillräckligt god överlag för att ge en meningsfull bild av förekomsten av dessa skador i olika hälso- och sjukvårdssystem.

Självklart är objektiva mätmetoder nödvändiga för att följa upp och utvärdera effekter av patientsäkerhetsfrämjande åtgärder och för att jämföra kvaliteten hos vårdgivare och hos hälso- och sjukvårdssystem. Men, som SimPatIE-gruppen påpekar i sin rapportering från arbetet, indikatorerna och mätningarna leder inte i sig till önskvärd förbättring av patientsäkerheten, såvida de inte ingår som en del i en samlad strategi för att förebygga skador i vården. En sådan strategi bygger på en systematisk användning av ett flertal olika metoder och verktyg för att identifiera och för-

hindra risker. I vår svenska verktygslåda har vi nu fem utmärkta verktyg nämligen: »Riskanalys och händelseanalys« och »Att mäta patientsäkerhetskulturen« publicerade av Socialstyrelsen <http://www.socialstyrelsen/publicerat> och »Strukturerad journalgranskning för att identifiera förekomst av skador i vården enligt metoden Global Trigger Tool«, publicerad av Kommentus förlag, samtliga dessa tre beskrivna i var sin »handbok för patientsäkerhetsarbete« samt SBAR [Läkartidningen. 2008;105:1922-5] och »Checklista för operationsprocessen« <http://www.patientforsaking.se/patientsakerhet/checklistan/>.

Ett uthålligt och målmedvetet riskförebyggande arbete med hjälp av dessa verktyg och andra som håller på att utarbetas kommer sannolikt att återspeglas i mätningar av patientsäkerheten med rekommenderade patientsäkerhetsindikatorer.

Magna Andreen Sachs

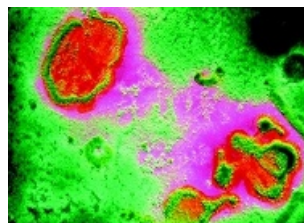
docent, senior advisor,
Medical Management Centre, Karolinska
institutet, Stockholm

Kristensen S, et al. Selection of indicators for continuous monitoring of patient safety: recommendations of the project »safety improvement for patients in Europe«. Int J Qual Health Care. 2009; 9:1-7.

RSV-infektion associerad med genetisk predisposition för astma

Spädbarn som sjukhusvårdas för allvarlig infektion med respiratoriskt syncytialvirus (RSV) löper ökad risk att utveckla astma. Det har debatterats flitigt om det är den tidiga RSV-infektionen som ger astmautveckling eller om det är barn med vissa egenskaper som insjuknar och som senare utvecklar astma. Det senare har fått stöd av studier som funnit att också spädbarn som insjuknar med pipande och väsende andning utlöst av andra virus, inte minst rhinovirus, har ökad risk för att utveckla astma.

I vilken riktning som orsakssambandet mellan allvarlig RSV-infektion och astma går, har belysts i ett par nyligen publicerade danska studier [1, 2]. För att besvara frågan har man använt sig av det danska tvillingregistret. Monozygota tvillingar har förutom tidig miljö och uppväxt alla gener gemensamt, medan dizygota tvillingar bara har ungefär hälften av generna gemensamt. Större



Sista ordet om sambandet mellan RSV och astma är kanske inte sagt.

Foto: SPL/IBL

likhet mellan monozygota tvillingar än mellan dizygota tvillingar talar för att genetiska faktorer spelar roll för en viss sjukdomsbenägenhet.

Data över sjukhusvård för RSV-infektion samlades för alla tvillingar som föddes i Danmark åren 1994–2000. Dessa data kopplades till information om astma hos barnen inhämtad genom frågeformulär till föräldrarna och från sjukhusens diagnosregister. Analysen byggde på data från över 5 000 tvillingpar. Resultaten tydde på att det inte är

den svåra RSV-infektionen som orsakar astma utan snarare är RSV-infektionen associerad med en genetisk predisposition för astma [2]. Det kan även finnas en gemensam genetisk predisposition för både svår RSV-infektion och astma [1]. Sista ordet om sambandet mellan RSV och astma är kanske inte sagt, men de danska studierna är utan tvekan tunga inlägg i debatten.

Göran Wennergren

professor, överläkare, avdelningen
för pediatrik, Drottning Silvias barn-
och ungdomssjukhus, Göteborg

1. Stensballe LG, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:131-7.

2. Thomsen SF, et al. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. Am J Respir Crit Care Med. Epub 2009 Mar 12.