

Screening för livmoderhalscancer genom cellprov räddar liv på flera sätt

autoreferat. Screening genom regelbunden gynekologisk cellprovskontroll räddar liv genom att förebygga cancer via upptäckt och behandling av cellförändringar i livmoderhalsen men också genom att förbättra chansen till bot i det mindre antal fall som inte kunnat förebyggas. De kvinnor som dör i livmoderhalscancer har sällan deltagit i cellprovskontroller inom det rekommenderade intervallet.

I BMJ publicerades nyligen en landsomfattande studie av prognosen bland alla fall av livmoderhalscancer som inträffade under 1999–2001 i Sverige. I studien visas att kvinnor med livmoderhalscancer som upptäcks på grund av symtom har betydligt bättre chans till bot (74 procent; 95 procents konfidensintervall, CI, 68–79) om de har undersökts regelbundet med cellprov än om de inte deltagit i screening (60 procent; 95 procents CI 53–66). Framför allt visas att kvinnor med livmoderhalscancer som upptäcks vid screening, dvs vid cellprovstagning utan symtom, har mer än 92 procents chans till bot (95 procents CI 75–98). Det gäller även kvinnor som inte lämnat prov tidigare, och det gäller för både skivepitelcancer och den ovanligare typen av livmoderhalscancer, adenokarcinom.

Vid bedömning av överlevnadsvinst efter screening måste hänsyn tas till sk lead time bias, dvs att sjukdomen upp-



Foto: SPL/IBL

Cellprovskontroll modell Sverige är ett föredöme, enligt BMJ.

täcks tidigare genom screening utan att prognosen förbättrats. Normalt krävs randomiserade studier för att undersöka detta, vilket inte är möjligt i etablerade screeningprogram. Därför har vi i denna observationsstudie beräknat sk cure proportions, som anger vilken proportion av överlevnad bland cancerfallen som sammanfaller med befolkningens överlevnad i motsvarande ålder.

Studien visar att de positiva resultaten när det gäller överlevnad för kvinnor med livmoderhalscancer som deltagit i screening inte beror på överdiagnostik av oskyldiga cancerformer, utan att den tidigare upptäckten medför en verkligt förbättrad chans till bot.

Fynden visar att deltagande i det svenska screeningprogrammet ger förlängd överlevnad även vid cancer som uppstår trots programmet. Detta är starka argument för att kvinnor bör delta i screening och ett kvitto på det svenska scree-

ningprogrammets effekt och kvalitet. Fyndet visar också på att framtida kvalitetsförbättringar måste vara väl organiserade för att kunna förhindra ytterligare dödsfall i sjukdomen.

I en ledarartikel i samma nummer av BMJ påpekas att det svenska kvalitetsregistrets metodik för mätning av kvalitet och uppföljning av screeningens effekt är en förebild internationellt för hur kvalitetsuppföljning av screeningprogram ska genomföras.

Ansatsen är en nationell undersökning av historiken av olika screeningrelaterade processmått för samtliga cancerfall i landet samt populationsbaserade kontroller. Varje processmått kan sedan utvärderas med avseende på om en förbättring av kvaliteten har stor, liten eller ingen potential för att ge ökat resultat i form av mindre dödlighet i cancer. Metodiken rekommenderas nu i europeiska riktlinjer för kvalitetsuppföljning. Studien utgår från Nationellt kvalitetsregister för gynekologisk cellprovskontroll och är finansierad av ett anslag från Stiftelsen för strategisk forskning.

Bengt Andrae

överläkare, kvinnokliniken, Gävle sjukhus

Pär Sparén

professor, institutionen för

medicinsk epidemiologi och biostatistik,

Karolinska institutet, Stockholm

Andrae B, et al. BMJ. 2012;344:e900.

Äggceller nybildas under livets gång

I äggstockarna finns stamceller som kan utvecklas till nya äggceller under livets gång. Det uppseendeväckande rönet presenteras i Nature Medicine.

I medicinska läroböcker informeras vi om att de äggceller en kvinna föds med är de hon har under livet, och några nya bildas inte. Men kanske måste böckerna nu skrivas om då denna medicinska »sanning« tycks felaktig. Det är dock inte första gången detta föreslås. I en studie som presenterades i tidskriften Cell för ett par år sedan lyftes fram att nybildning av äggceller kan ske under livet. Den studien var dock gjord på möss.

Den nu aktuella undersökningen har

gjorts på människa och utförts i Boston. Den omfattar flera olika delförsök. Först har man använt sig av en metod för att selektera ut mänskliga stamceller från oocyter i äggstockarna från kvinnor i fertil ålder.

Tekniken forskarna använt sig av bygger på förekomst av ett ytprotein på stamcellerna. Proteinet finns normalt inne i oocyten, men hos just stamcellerna uttrycks det på cellytan. Stamcellerna har därtill givits en markör i form av ett fluorescerande protein. Därefter har stamcellerna, tillsammans med äggstocksvävnad, opererats in i möss (dvs xenotransplanterats).

Efter 7–14 dagar har cellerna under-

sökts, varvid författarna kunde konstatera att flera av stamcellerna utvecklats till oocyter. Att dessa utvecklats från just stamcellerna bekräftas av att cellerna innehåller det fluorescerande proteinet.

Om dessa oocyter de facto kan befruktas och bli ett mänskligt embryo har av etiska skäl inte undersökts. Där emot har motsvarande försök gjorts på möss, och det visade sig att äggcellerna som utvecklats från stamceller kunde befruktas och gav upphov till normala embryon.

Sammantaget indikerar rönen att oocyter kan bildas under livets gång från

Ingen bröstsmärta vid fyra av tio hjärtinfarkter hos kvinnor

Fyra av tio kvinnor som drabbas av hjärtinfarkt har ingen bröstsmärta. Det är ett av flera uppseendeväckande fynd i en amerikansk artikel som presenteras i JAMA. Studien omfattar 1 143 513 amerikaner, 42 procent kvinnor och 58 procent män, som drabbades av en hjärtinfarkt under perioden 1994 till 2006. Deltagarna ingår i kohorten National Registry of Myocardial Infarction. Kvinnornas genomsnittsalder vid infarkten var 74 år och männens 67 år.

Flera intressanta skillnader mellan könen noterades. Bland annat var det vanligt att kvinnor inte upplevde bröstsmärta i samband med infarkten: 42 procent av kvinnorna hade inte bröstsmärta jämfört med 31 procent av männen. Skillnaderna mellan könen var störst för yngre patienter och jämnades ut i högre åldrar. Till exempel noterades att i åldern under 45 år var det 30 procent fler kvinnor än män som drabbades av infarkt utan bröstsmärta. Över 75 år fanns i princip inga könskillnader, där var det 3 procent fler kvinnor än män som hade haft hjärtinfarkt utan bröstsmärta.

Vad som onekligen också är anmärkningsvärt är det faktum att 14,6 procent av kvinnorna avled på sjukhus efter infarkten jämfört med 10,3 procent av männen. När man tittade specifikt på dödlighet till följd av hjärtinfarkt utan bröstsmärta noterades särskilda könskillnader, där speciellt yngre kvinnor

»Författarna konstaterar att dödligheten tycks vara särskilt hög för unga kvinnor som drabbas av hjärtinfarkt utan bröstsmärta.«

(under 45 år) löpte ökad risk att avlida jämfört med män som drabbats av infarkt utan bröstsmärta. Författarna konstaterar att dödligheten tycks vara särskilt hög för unga kvinnor som drabbas av hjärtinfarkt utan bröstsmärta. Det sistnämnda kan således ses som ett särskilt observandum hos just yngre kvinnor.

Vi läkare känner naturligtvis till att hjärtinfarkt kan förekomma utan bröstsmärta. I en kommentar till artikeln, också den i JAMA, konstateras vikten av att informera allmänheten om detta så att patienter inte struntar i att söka sjukhus och själva »utesluter« hjärtinfarkt som en potentiell diagnos då de inte haft bröstsmärta. Detta gäller särskilt kvinnor. Att tro att ett och samma budskap om symtom vid hjärtinfarkt bör ges till både kvinnor och män i alla ålderskategorier är inte rimligt i stället bör budskapen skraddarsys till olika grupper, skriver författarna.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Canto JG, et al. JAMA. 2012;307(8):813-22.

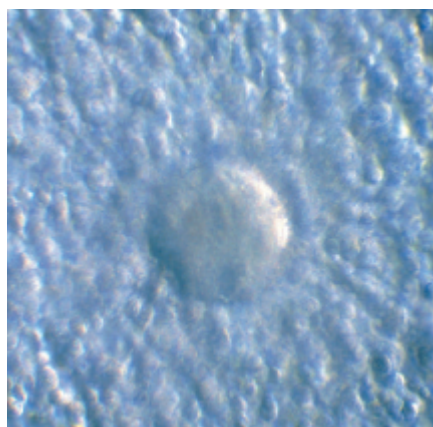


Foto: SPL/IBL

Den medicinska »sanningen« att de äggceller en kvinna föds med är de hon har under hela livet utmanas i den aktuella studien.

de stamceller som identifierats. Att ägg kan nybildas är inte den enda medicinska sanning som utmanas under senare år kring vilka celler vi föds med och vilka som kan nybildas. Uppmärksam forskning har visat att både neuron och kardiomyocyter kan nybildas under livets gång.

Vid sidan av det principiellt intressanta i att det kan bildas nya äggceller skulle rönen i förlängningen kunna innebära nya behandlingar vid infertilitet.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

White YAR, et al. Nature Med. 2012;18:413-21.
doi: 10.1038/nm.2669

Restriktiv vätsketerapi vid tarmkirurgi gav mindre komplikationer

autoreferat. Peroperativ vätsketerapi kan påverka vårdtid och komplikationer efter elektiv kolorektal kirurgi. Denna singelcenterstudie var utformad för att undersöka om restriktiv peroperativ vätskeadministration skulle kunna minska vårdtiden jämfört med vårdprogrammet ERAS (enhanced recovery after surgery).

Patienterna randomiserades till antingen begränsad peroperativ intravenös vätskeadministration eller standardadministration. Randomiseringen stratifierades för kolon-, rektal-, öppen eller laparoskopisk kirurgi. Alla patienterna hade behandlats inom det befintliga ERAS-protokollet (noggrann preoperativ förberedelse, optimal smärt lindring, tidig oral nutrition och tidig mobilisering). Primärt effektmått var postoperativ vårdtid och sekundärt effektmått komplikationer inom 30 dagar.

79 patienter randomiserades till restriktiv och 82 till standardvätsketerapi. Patienter i den restriktiva gruppen fick i median 3 050 ml vätska under operationsdagen jämfört med 5 775 ml i standardgruppen (P < 0,001).

Resultaten visade ingen skillnad mellan grupperna vad gäller primär sjukhusvistelse (median 6,0 dagar i båda grupperna, P = 0,194) eller sjukhusvistelse inklusive återinläggning (median 6,0 dagar i båda grupperna, P = 0,158). Andelen patienter med komplikationer var signifikant lägre i den restriktiva gruppen (31/79 mot 47/82, P = 0,027). Vasopressorer administrerades oftare i den restriktiva gruppen (97 jämfört med 80 procent, P < 0,001). Konklusionen är att restriktiv peroperativ intravenös vätsketillförsel inte påverkar den postoperativa vårdtiden men att den signifikant minskar andelen patienter med komplikationer vid elektiv kolorektal kirurgi.

Mirna Abraham Nordling
specialistläkare, med dr, kirurg- och urologkliniken, Danderyds sjukhus

Abraham-Nordling M, et al. Br J Surg. 2012;99(2):186-91. doi: 10.1002/bjs.7702

»Primärt effektmått var postoperativ vårdtid och sekundärt effektmått komplikationer inom 30 dagar.«

Ingen effekt av diabetesvaccin

I *New England Journal of Medicine* presenteras en fas 3-studie på ett diabetesvaccin som utvecklats av ett svenskt företag. Resultatet är nedslående.

Vaccinet bygger på proteinet GAD65 (glutaminsyradecarboxylas), som uttrycks i de insulinproducerande beta-cellerna i pankreas. Proteinet upptäcktes på 1980-talet och användes först som en markör för diabetes, då antikroppar mot GAD i blodbanan kunde kopplas till det autoimmuna angrepp som förstör betacellerna och utlöser sjukdomen. Men forskning indikerade att GAD inte bara är en markör för diabetes utan att det även tycktes påverka utvecklingen av sjukdomen. Förhoppningen med ett GAD-vaccin var att det skulle kunna bromsa eller hindra det autoimmuna angreppet. Flera studier gjordes, däribland en fas 2-studie, med lovande resultat. Förhoppningarna inför den fas 3-studie som nu presenteras var mycket högt ställda, men de positiva resultaten har alltså inte kunnat verifieras.

Studien har bedrivits vid 63 kliniker i nio länder (Sverige, Finland, Frankrike, Tyskland, Italien, Holland, Slovenien, Spanien och Storbritannien). Totalt omfattar den 334 barn och ungdomar

mellan 10 och 20 år med nylig debut av typ 1-diabetes och ett C-peptidvärde vid fasta på minst 0,3 ng per ml. Deltagarna vaccinerades inom tre månader efter sin diabetesdiagnos. Vaccinationen skedde vid två respektive fyra tillfällen, medan en kontrollgrupp gavs en verkningslös substans. Effekten mättes utifrån halterna av C-peptid. Resultaten kan sammanfattas med att man inte noterade någon effekt av vaccinet vad gäller C-peptidnivå vid mätning 15 månader efter vaccination, oavsett om det gavs vid två eller fyra tillfällen.

När resultaten av studien först blev kända under våren 2011 blev de mycket uppmärksammade, då det svenska bioteknikföretaget Diamyd, som utvecklat vaccinet, tappade 85 procent av sitt börsvärde på fyra miljarder kronor över en dag, ett av de största procentuella rasen för ett enskilt noterat företag i Stockholmsbörsens historia. Kritik framfördes mot att företaget inte tillräckligt tydligt flaggat för de skyhöga risker som är förknippade med läkemedelsutveckling.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Ludvigsson J, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:433-42.

Elektrisk stimulering av entorinala kortex förbättrade det spatiala minnet

I *New England Journal of Medicine* presenteras en studie där minnet undersökts med hjälp av djup hjärnstimulering. Författarna har utgått från sju patienter med epilepsi som fått elektroder inopererade för att utreda epileptiskt fokus för anfällen. Med hjälp av dessa elektroder, som alltså inte opererats in specifikt för studien, undersökte man om det går att påverka minnesförmågan genom djup hjärnstimulering av hippocampus eller entorinala kortex, de två regioner i hjärnan som elektrodena placerats vid och som har en funktion vad gäller minne och inlärning.

Författarna prövade deltagarna i ett spatialt minnestest där de fick spela ett dataspel, i vilket de kör taxi till sex olika destinationer i en virtuell stad med olika landmärken. I samband med att deltagarna kör sin bil i spelet stimulerades regionerna i hjärnan elektriskt (alternativt var de avslagna, dvs ingen stimu-

lering skedde). Man undersökte däreför hur väl deltagarna mindes vägen och olika landmärken längs den.

Resultaten kan sammanfattas med att stimulering av entorinala kortex under inlärning förbättrade minnet. När detta område stimulerades tenderade deltagaren att minnas vägen bättre och tog till och med genvägar jämfört med om hippocampus stimulerats eller om ingen stimulering skett under inläringstillfället. Inga andra minnestest gjordes, förutom detta spatiala test med virtuella bilfärder, vilket innebär att man inte kan dra några slutsatser vad gäller andra minnesfunktioner. Resultaten är principiellt intressanta men bör ses som tidiga, inte minst mot bakgrund av det låga antalet deltagare.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Suthana N, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:502-10.



Foto: Nature PL/IBL

Studier på en gammal anfader, *Macaca mulatta*, ger lugnande besked om Y-kromosomens framtid.

Y-kromosomen försvinner inte med evolutionen

Y-kromosomen kommer inte att försvinna i framtiden. Det lugnande beskedet ges i en studie i *Nature* som refereras av *Nature News*. Y-kromosomen tros vara 200–300 miljoner år gammal. Bakgrunden till att dess framtid ifrågasatts är en studie som presenterades för ett par år sedan, där man jämförde människans Y-kromosom med schimpansens, en art vi människor skilde oss från evolutionärt för runt 5 miljoner år sedan. Man antog att den genetiska utvecklingen kommer att fortsätta och drog slutsatsen att Y-kromosomen kommer att vara borta om 10 miljoner år.

Men nu har forskarna tagit hjälp av en än äldre stamfader för att analysera Y-kromosomens framtid. *Rhesusapan Macaca mulatta* är en anfader till människan som tog en annan väg genom evolutionen för 25 miljoner år sedan. Författarna har analyserat apans Y-kromosom, och det visade sig att de flesta generna fanns även hos människan. Utifrån det har man dragit slutsatsen att Y-kromosomen är mer stabil evolutionärt sett än man tidigare trott. Det genetiska material som försvunnit genom evolutionen, och som inte återfinns på den mänskliga Y-kromosomen, återfinns inom ett av fem olika segment på apans Y-kromosom. Detta segment omfattar totalt 3 procent av den totala arvsmassan på kromosomen. I fråga om övriga fyra segment (det äldsta tros vara oförändrat under 240 miljoner år) var den mänskliga Y-kromosomen således intakt under minst 25 miljoner års utveckling.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Hughes JF, et al. *Nature*. 2012;483:82-6.
doi:10.1038/nature10843