

Överdiagnostik av bröstcancer med mammografiscreening i norsk studie

Mellan 15 och 25 procent av bröstcancerfallen i Norge som upptäcks genom mammografiscreening beräknas vara en följd av överdiagnostik. Det fyndet publiceras i *Annals of Internal Medicine*. Det debatteras intensivt kring vilken grad av överdiagnostik av bröstcancer som kan förekomma i samband med mammografiscreening. I teorin kan överdiagnostik innebära att screening detekterar en tumör som inte kommer att progrediera till ett kliniskt stadium eller att kvinnan skulle ha dött av andra orsaker innan tumören manifesterat sig kliniskt. Att beräkna graden av överdiagnostik är dock komplicerat, och studier har visat siffror på 0–54 procent.

I Norge introducerades mammografiscreening stegvis i landets olika län mellan åren 1996 och 2005. Detta möjliggör jämförelser av screenade och icke-screenade grupper av kvinnor under samma tidsperiod, vilket den aktuella studien använde. Studien inbegrep alla norska kvinnor med en första invasiv bröstcancer under åren 1986–2005,



Foto: Gaetan Bally/Scampix

Graden av överdiagnostik av bröstcancer genom screening beräknas till 15–25 procent i Norge.

dock inte duktal cancer in situ (DCIS).

Först granskades incidensen av invasiv bröstcancer årtiondet före introduktionen av mammografi (1986–1995) för att justera för tidstrender i förekomsten av bröstcancer. Sedan användes två metoder för att justera för sk lead time bias, där lead time är den tid som diagnosen av en cancer tidigarelägs på grund av tidig upptäckt via screening

(vilket i flera studier uppskattats till 2–5 år). Sammanlagt inkluderades runt 40 000 fall av bröstcancer, varav runt 7 800 diagnostiserades efter att screeningprogrammet hade introducerats. Andelen överdiagnostiserade fall av bröstcancer skattades till 18–25 procent med den första korrigeringen för lead time bias ($P < 0,001$) och 15–20 procent med den andra ($P < 0,001$).

Utifrån detta beräknas att mammografiscreening av 2 500 kvinnor skulle resultera i att 20 kvinnor fick en bröstcancerdiagnos som inte var överdiagnostik men att ytterligare 6–10 kvinnor skulle vara föremål för överdiagnostik. Författarna drar slutsatsen att detta skapar ett dilemma kring mammografi och att kvinnor inför mammografi behöver informeras om risken för överdiagnostik.

Karin Sundström

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Kalager M, et al. *Ann Intern Med*. 2012;156:491-9.

Kontroversiell virusforskning nu publicerad

H5N1, det virus som orsakar fågelinfluensa, skulle efter ett fåtal mutationer kunna smitta till och mellan människor. Det visar en amerikansk studie som presenteras i *Nature*.

Undersökningen, som gjorts vid University of Wisconsin-Madison, är kontroversiell. Studien lämnades in till *Nature* i augusti 2011, men myndigheten Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB), som skapades av det amerikanska hälsodepartementet efter attackerna 11 september 2001, ville först inte att resultaten skulle publiceras mot bakgrund av att det skulle kunna innebära risk för att viruset används i biologiska terrorangrepp. Frågan är dock långt ifrån enkel, risken att kunskapen används i terrordsyfte måste vägas mot att den kan leda till bättre möjligheter att följa och övervaka viruset och utveckla vaccin. Nu tycks NSABB dock ha bytt ståndpunkt och rönen publiceras.

Försöken har gjorts på ett virus, närbesläktat med H5N1, som i likhet med detta inte smittar mellan däggdjur. Men om

fyra mutationer sker i genen som kodar för ytprotein hemagglutinin får viruset förmåga att smitta mellan däggdjur (försöken har gjorts på illrar) i droppform. Viruset kan då binda till alfa-2,6-sialinsyrareceptorn, som uttrycks i luftvägarna, även hos människa, och som är en välkänd receptor för influensavirus. Tre av mutationerna påverkar virusets möjlighet att binda till receptorn, medan den fjärde stabiliserar viruset under denna process.

Sker dessa fyra mutationer skulle det innebära att smittan kan spridas mellan människor genom tex hosta. Hemagglutinin (»H« i H5N1) är i likhet med neuraminidas (»N«) proteiner på virusets yta som är centrala för immunsvarets möjlighet att upptäcka viruset. Mutationer i hemagglutinin resulterade i pandemier som asiaten, spanska sjukan och Hongkong-influensan.

I *Nature* debatteras de aktuella rönen i en separat artikel med rubriken »Publishing risky research«. I artikeln lyfter man fram behovet av tydliga riktlinjer

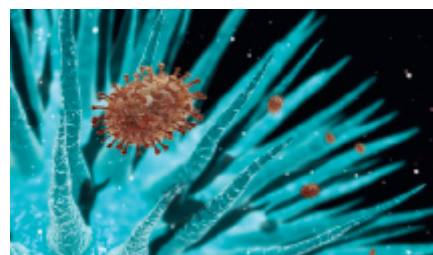


Foto: SPL/IBL

Forskning på »farliga organismer« som H5N1 anses behöva tydliga riktlinjer.

för all forskning som sker på »farliga organismer«. Sådana riktlinjer tycks dessutom vara nära förestående då WHO inom kort ska presentera internationella rekommendationer inom området. En liknande kartläggning kring H5N1-viruset, av andra forskare än de i *Nature*, kommer inom kort att presenteras i *Science*. Att även den kommer att väcka uppmärksamhet och skapa debatt är ingen vild gissning.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist
andershansen74@hotmail.com

Imai M, et al. *Nature*. Epub 2 maj 2012.
doi:10.1038/nature10831

Nytt mått på vårdkvalitet vid kolorektal reoperation prövat

Det är väl känt att vissa patienter inte klarar primäringreppet vid kolorektal kirurgi och att reoperation krävs. Hela beslutsprocessen runt en reoperation och den efterkommande vården har man försökt värdera med begreppet failure-to-rescue (FTR) i denna artikel.

Det är ett intressant grepp, och man har tittat på dem som opererats, dvs surgical failure (FTR-S). Man har valt att gå in i hela engelska National Health Service (NHS) och se på deras stora databas. Man har tittat på postoperativ mortalitet och koncentrerat sig på den kvintil sjukhus som har lägst respektive högst mortalitet. Så gott det går har man kompenserat för kända störfaktorer, såsom social klasstillhörighet, olika typer av ingrepp men även hur sjukhusen är organiserade med antal sängar i förhållande till intensivvårdsplatser och uppvakningsavdelning med intermedieärvårdsplatser.

Det intressanta resultatet är att man inte har sett någon skillnad i andelen komplikationer mellan sjukhusen med lägst mortalitet och sjukhusen med högst mortalitet. Även när man korrigerat alla fynd för de störfaktorer man identifierat såg man fortfarande ingen skillnad avseende den procentuella fördelningen av komplikationer. Det man däremot såg var att det går signifikant sämre för de patienter som reopereras på sjukhus som tillhör dem med högst mortalitet än på sjukhus med lägst mortalitet. Ett intressant fynd är att högmortalitetssjukhusen har färre intensivvårdsplatser och även en sämre intermedieärvårdsorganisation.

I diskussionen förklaras vad som avses med begreppet FTR-S, och författarna menar att i och med att den procentuella andelen komplikationer inte skiljer sig mellan de olika sjukhusen, inte ens när man kompenserar för alla störfaktorer, så måste detta bero på hur organisationen är uppbyggd och hur man agerar när en komplikation som kräver kirurgi uppstår.

Svagheten är designen, dvs det är en registerstudie där det inte går att i detalj studera varje enskild komplikation. Den övergripande förklaringen är bristande aktivitet när någonting händer

patienter som bör få personal att reagera. Det gäller inte bara läkare utan hela teamet. Andra faktorer kan vara rent strukturella, som dålig tillgång till operationsmöjligheter m.m. Man har svårt att hitta någon specifik orsak utan sammanfattar resultatet med att det är uppenbart att det är skillnader mellan sjukhusen, och dessa skillnader måste vara av strukturell karaktär och inte bero på patienterna.

Kan dessa data översättas till svenska förhållanden? Även vi har skillnader i postoperativ mortalitet, men mig veterligen har ingen tittat på våra mortalitetssiffror på detta sätt. Det som gör de engelska siffrorna starka är att de flesta enheter i England är betydligt större än hos oss, då ett stort sjukhus i Sverige är att betrakta som en liten enhet i England.

Vi har sjukhus som gör endast 15 kolonresektioner om året, och sådana enheter har man i stort sett tagit bort i England. Därför är det väldigt svårt att jämföra svenska data med de engelska, eftersom enstaka händelser på ett litet sjukhus i Sverige får statistiskt sett enorma konsekvenser jämfört med en likartad händelse på ett stort sjukhus.

Artikeln är mycket läsvärd, och det är uppenbart att omhändertagandet av en patient när det är dags att reoperera skiljer sig stort mellan olika sjukhus. Det kan vara allt från bristfälligt agerande personal till problem med intern logistik, operationsutrymme osv. Det finns ingen anledning att tro att Sverige därvidlag är bättre än England. Därför bör man läsa artikeln, ta den till sig, fundera över sin egen verksamhet och försöka hitta egna vägar för hur man ska agera.

Lars Pählman

överläkare, professor, institutionen för kirurgiska vetenskaper, Uppsala universitet

Almoudaris AM, et al. Br J Surg. 2011;98:1775-83.

»Hela beslutsprocessen runt en reoperation och den efterkommande vården har man försökt värdera med begreppet failure-to-rescue (FTR) i denna artikel.«

Samverkan tandvård och primärvård i screening för hypertoni och diabetes

avhandling. Tandvården är den enda medicinska verksamhet på nationell basis dit en stor del av befolkningen regelbundet går för kontroll utan att ha några besvär. Verksamheten är därför lämpad för systematisk opportunistisk screening. Min avhandling är baserad på ett samarbete, mellan tandvård och primärvård, för att bedriva opportunistisk screening av tandvårdspatienter med tidigare okänd hypertoni och diabetes. Den är baserad på fyra delarbeten.

I delarbete 1 kunde vi visa att blodtrycksmätning i tandvårdsmiljö är fullt möjlig. Vi kunde också påvisa ett samband mellan högt blodtryck och djupa tandköttsfickor. I delarbete 2 gjordes blodtrycksscreening av 1149 tandvårdspatienter med uppföljning i primärvården av de 237 som hade blodtryck $\geq 160/90$ mm Hg. Vi kunde visa att screeningen var effektiv (se LT nr 22–23/2011, sidan 1238).

I delarbete 3 redovisas en motsvarande screening för att hitta personer med tidigare ej känd diabetes. Upplägget av studien liknade i allt väsentligt det i delarbete 2. I samband med kallelse till tandvårdsbesök erbjöds patienter, utan tidigare känd diabetesdiagnos, att kostnadsfritt få sitt blodglukos kontrollerat. 1568 personer 20–75 år gamla och utan

»Vid screening av högt blodglukos var NNS = 196, dvs vi behövde screena 196 personer för att finna en som fick diabetesdiagnos under uppföljningen.«

tidigare diabetesdiagnos tackade ja. Blodglukos mättes icke-fastande med hjälp av kapillärprov i tandläkarstolen före tandvårdsundersökningen.

De 155 (9,9 procent) personer som låg över gränsvärdet $\geq 6,7$ mmol/l remitterades till primärvården för uppföljning. Hela screeningpopulationen följdes under tre års tid efter screeningtillfället. Utfallsdata var huruvida de remitterade kom till uppföljning till primärvården, när de kom, om blodglukosvärdet följdes upp och om diabetesdiagnos ställdes. Dessa uppgifter erhöles ur primärvårdens journalregister, Slutenvårdsregistret och Dödsorsaksregistret. Av de remitterade kom 139 (89,7 procent) till hälsocentralen inom tre år. Vid screening av högt blodglukos var NNS=196, dvs vi behövde screena 196 personer för att finna en som fick diabetesdiagnos under uppföljningen. Med snävare inklusionskriterier, främst högre ålder, minskade NNS till som lägst 96.

I delarbete 4 redovisas de direkta

kostnaderna för screening och uppföljning. Screeningkostnaden i tandvården var 67 kronor för enbart blodtryck, 73 kronor för enbart blodglukos och 81 kronor för blodtryck och blodglukos per screenad person.

Uppföljningskostnaden i primärvården var 818 kronor för enbart blodtryck, 518 kronor för enbart blodglukos, 742 kronor för blodtryck och blodglukos per uppföljd person. Totala kostnader per erhållen diagnos var 5 298 kronor för hypertoni, 19 100 kronor för diabetes och 4 116 kronor för hypertoni och diabetes. Screening för både hypertoni och diabetes var således mest kostnadseffektiv.

Samverkansmodellen mellan tandvård och primärvård för att hitta personer med tidigare okänd hypertoni och diabetes var således effektiv och kan tjäna som mall för ett samarbete i större skala på landstings- eller regionnivå.

Sevek Engström
tandläkare, Landstinget Gävleborg,
med dr, Uppsala universitet

Engström S. Dental health care cooperating with primary health care as a resource in early case finding of patients with diabetes or hypertension. Uppsala: Uppsala universitet; 2012. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-167527>

Resistent malaria sprids i norra Thailand

Malaria som är resistent mot artemisinin tycks breda ut sig vid gränsen mellan Thailand och Burma. Hittills har artemisinin varit effektivt för att behandla malaria, dessutom är biverkningsprofilen mer gynnsam än för många andra typer av malariapreparat. Men nu visar en studie som presenteras i Lancet att artemisininresistens hotar att öka i området. Studien har gjorts vid malariakliniker i norra Thailand i närheten av gränsen mot Burma. Totalt har 3 202 patienter, majoriteten av dem under 15 år, undersökts under tiden 2001 till 2010.

Man har tittat på tiden det tar att halvera antalet parasiter i blodet på en malariapatient med hjälp av artemisininpreparat, som gavs antingen som mono-

terapi (i majoriteten av fallen) eller tillsammans med meflokin, klindamycin eller doxycyklin. Denna tid benämns parasite-clearance half-life, och det visade sig att den hade ökat från i genomsnitt 2,6 timmar år 2001 till i genomsnitt 3,7 timmar år 2010. Man noterade också att andelen patienter där det tog lång tid, minst 6,2 timmar, innan antalet parasiter halverats, ökade kraftigt under perioden: från 6 till 200 per 1000 patienter.

Sammantaget indikerar dessa observationer att resistent malaria nu sprids i området. År 2009 kom rapporter om att artemisininresistent malaria sprids i Kambodja, 80 mil från gränsen mellan Thailand och Burma. Den aktuella studien visar att utvecklingen i Thailand

går åt samma håll och att det kan bli allt svårare att begränsa utbrotten av artemisininresistent malaria framöver. Detta kan komma att få allvarliga konsekvenser vad gäller möjligheten att kontrollera malarispridningen, konstateras på ledarplats i Lancet, där man också kräver att politiker, myndigheter och hjälporganisationer gör en kraftanstängning för att vända utvecklingen. Annars hotar en utveckling där resistent malaria sprids mot Indien och Afrika. Enligt World malaria report dog 655 000 människor i malaria år 2010.

Anders Hansen
leg läkare, frilansjournalist

Phyo AP, et al. Lancet. Epub 5 apr 2012.
doi:10.1016/S0140-6736(12)60484-X

Sjukhus som använder mycket pengar ger bättre sjukvård

I JAMA presenteras en studie som rönt mycket uppmärksamhet. Författarna har tittat på värdkvaliteten vid sjukhus i Kanada och jämfört den med hur mycket pengar sjukhusen gör av med. Man fann en korrelation mellan sjukhus som använder mycket pengar och bättre sjukvård. Studien omfattar data från drygt 387 000 patienter över 18 år som vårdades vid 129 olika sjukhus i Ontario under 1998–2008.

Patienterna vårdades för första gången för akut hjärtinfarkt, koloncancer, hjärtsvikt och höftfraktur. Som mått på sjukhusens utlägg har man valt den genomsnittliga kostnaden för sjukvård som användes under en patients sista år i livet. Detta inkluderar akutsjukvård, inläggande vård och öppenvårdsbesök vid sjukhuset. Kostnaden uppgick till 22 000–45 000 dollar per patient beroende på sjukhus.

Sjukhusen delades in i tre grupper baserat på hur mycket pengar de använde. Författarna tittade sedan på mortalitet inom 30 dagar och inom 1 år för respektive tillstånd. För hjärtinfarkt var mortaliteten inom 30 dagar 12,7 procent bland de sjukhus som använde mest pengar mot 12,8 procent bland de sjukhus som använde minst. För hjärtsvikt

var skillnaderna större, 10,2 respektive 12,4 procent, och för höftfraktur 7,7 respektive 9,7 procent. För koloncancer var siffrorna 3,3 respektive 3,9 procent. Siffrorna är justerade för ålder och kön. Liknande skillnader noterades när man tittade på mortalitet inom 1 år om patienterna drabbades av stora hjärtrelaterade händelser (major cardiac events) och hur ofta patienterna återinlades på sjukhus.

Författarna konstaterar därtill att sjukhus som använde mycket pengar i större utsträckning var universitetssjukhus, hade fler specialister, hade mer avancerad utrustning och var belägna i städer. Man såg också att patienterna vid dessa sjukhus i större utsträckning fick träffa specialister, att de överlag var inlagda under längre tid och att de i mindre utsträckning vårdades på IVA.

I en kommentar understryker man att höga kostnader naturligtvis inte ger bättre sjukvård per definition om inte pengarna används på ett bra sätt. Dessutom varnar man för att resultaten inte nödvändigtvis kan överföras till amerikanska förhållanden.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Stukel TA, et al. JAMA. 2012;307(10):1037-45.

Trombocythämmare gav blödningar

En ny typ av trombocythämmare av typen PAR-1-antagonist (protease-aktiverad receptor-1) har prövats i fas 3.

Resultaten kan sammanfattas med att preparatet gav skydd mot hjärtinfarkt och stroke hos patienter som tidigare drabbats av detta, men samtidigt noterades en ökad blödningsrisk.

Den dubbelblindade studien omfattade 26 449 patienter som tidigare haft hjärtinfarkt, stroke eller arteriell insufficiens i benen. Samtliga behandlades med en trombocythämmare, majoriteten med ASA. En behandlingsgrupp fick därtill PAR-1-receptorantagonisten vorapaxar (daglig dos om 2,5 mg).

Deltagarna följdes i median under 30 månader, och man tittade på hur många som drabbades av ny infarkt eller stroke eller avled av kardiovaskulära orsaker. Det visade sig att 9,3 individer i behand-

lingsgruppen drabbades av någon av dessa tre händelser, jämfört med 10,5 procent i kontrollgruppen. Men risken för blödningar ökade också i behandlingsgruppen.

Måttliga till svåra blödningar drabbade 4,2 procent i behandlingsgruppen mot 2,5 procent av kontrollerna. Intrakraniella blödningar drabbade 1,0 procent av behandlingsgruppen mot 0,5 procent av kontrollerna. Risken för intrakraniell blödning var särskilt hög hos behandlade som tidigare haft stroke.

Blödningsrisken ansågs för övrigt så hög för patienter med stroke att undersökningen fick avbrytas i förtid efter två år.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Morrow DA, et al. N Engl J Med. 2012;366:1404-13.



Viktnedgången och HbA_{1c}-sänkningen var betydligt större efter t.ex. gastrisk bypass än efter standardbehandling.

Foto: SPI/IBL

Fetmakirurgi hade effekt på diabetes

I New England Journal of Medicine presenteras en amerikansk studie i vilken man tittat på effekten av fetmakirurgi på diabetes. Bakgrunden till undersökningen är att fetmakirurgi ofta lyfts fram som en effektiv metod för att behandla inte bara fetma utan också följsjukdomar, såsom diabetes.

Studien har gjorts i USA och omfattar 150 individer med ett BMI mellan 27 och 43. Samtliga av dessa hade typ 2-diabetes. Medelåldern var 50 år och majoriteten, 66 procent, var kvinnor. HbA_{1c} uppgick till i genomsnitt 9,2 procent. Man tittade på deltagare som behandlats med fetmakirurgi (gastrisk bypass eller sleeve-gastrektomi) eller standardbehandling (rådgivning och farmakologisk diabetesbehandling.) Även de som opererats gavs farmakologisk behandling och livsstilsinformation. Totalt fullföljde 140 patienter hela studien. Primärt effektmått var andel patienter i respektive grupp som hade ett HbA_{1c} som understeg 6,0 procent ett år efter att studien påbörjats. Denna andel var 42 procent i gruppen som opererats med gastrisk bypass, 37 procent för dem som opererats med sleeve-gastrektomi och 12 procent för kontrollerna. I genomsnitt låg HbA_{1c} på 6,5 procent för opererade och på 7,5 procent för kontrollerna efter ett år.

Föga förvånande gick opererade patienter ner betydligt mer i vikt än kontrollerna. Viktnedgången var i genomsnitt 25–29 kilo för opererade beroende på metod, mot 5,4 kilo för kontrollerna. För fyra patienter behövdes reoperation. Något som onekligen blir intressant att se är effekten på längre sikt, upp mot 5–10 år, på diabetes vid fetmakirurgi. I tidskriften presenteras ytterligare en studie gjord i Italien kring fetmakirurgi och diabetes som kommit till ett liknande resultat som den amerikanska undersökningen.

Anders Hansen

leg läkare, frilansjournalist

Mingrone G, et al. N Engl J Med. Epub 26 apr 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1200111