

Gynekomasti: utredning och behandling

Gynekomasti, förstoring av bröstkörtelvävnad hos män, är oftast förenad med subkutan fettansamling, vilket senare kan förekomma även som separat företeelse – som lipomasti eller pseudogynekomasti. Gynekomasti är inte ovanligt och kan uppkomma i tidiga tonår och även senare i livet och skapar, förutom oro och frågor om orsaken, kosmetiska besvär. Inte sällan söker patienten i primärvården, varifrån några remitteras för endokrinologisk utredning.

I en översikt från Cedars-Sinai Medical Center i Los Angeles ges en initierad genomgång av patofysiologi, bakomliggande orsaker och nya farmakologiska behandlingsaspekter. Man redogör för aktuella hormoner och deras ursprung, var effekten uppkommer och vilka mekanismer som kan ha betydelse. Den kliniska undersökningen illustreras. Aktuella sjukdomar och tolkning av laboratorieprov som rekommenderas sammanfattas.

Patofysiologiskt finns det en obalans mellan östrogen och androgen/testosteron. I tidiga tonår dominerar östrogen innan testosteron når vuxennivå; hos vuxna kan det vara fråga om patologisk sekretion av östrogen från tumörer, primär eller sekundär till hCG-frisättning från andra tumörer. Betydelsen av ökad enzymatisk omvandling av testosteron och androstendion till östradiol respektive östron via aromatas i fettväven framhålls vid t ex tyreotoxikos och Klinefelters syndrom men även vid tilltagande fettvävsmassa och med stigande ålder, vilket skulle kunna vara en viktig orsak till gynekomasti hos äldre män, särskilt om dessa dessutom har lägre koncentrationer av testosteron.

Att läkemedel kan vara orsak till gynekomasti påpekas, framför allt gäller det antagonist till androgenreceptorn och spironolakton men även medel vid



Foto: SPL/IBL

Symtomatisk terapi med östrogenantagonister ger goda resultat vid förstörd bröstkörtel hos män men bör vägas mot spontan regress.

prostatacancer, t ex bicalutamid (Casodex), och läkemedel eller naturpreparat med östrogeneffekter. Bindningen av östrogen till SHBG (transportprotein för östrogen och testosteron) kan minska med spironolakton; vid tyreotoxikos ökar SHBG och därmed bindning av testosteron, så att en relativ ökning av obundet östrogen kan uppkomma i båda fallen.

Hur skall dessa patienter utredas? Man framhåller vikten av anamnes och status men är restriktiv till omfattande biokemisk provtagning. Mammografi rekommenderas om inte palpationsfyndet övertygande talar för benign gynekomasti. Inget nämns om cytologi, som vi ofta använder. Undersökning av hCG, LH, testosteron och östradiol rekommenderas om inte kliniken visat på annan rimlig förklaring. Förhöjda nivåer av hCG och östradiol indikerar bakomliggande hormonproducerande tumör. Undersökning av LH och testosteron kan påvisa eventuell hypogonadism, primär eller sekundär/hypofysberoende. Vi analyserar inte sällan även prolaktin, som dock inte nämns i artikeln, samt TSH och fritt T4.

Behandlingsavsnittet delas upp i de fall då man har anamnestiskt stöd för or-

saken och kan justera medicineringen och i de fall då man bör vidareutreda och behandla hypogonadism eller bara avvakta, som hos tonåringar. Man påpekar att gynekomasti som funnits mer än ett år mer sällan är reversibel och att man då kan behöva tillgripa kirurgisk behandling för att få ett bra kosmetiskt resultat.

Specifik medicinsk behandling är nu möjlig med östrogenantagonister. Resultaten får dock vägas mot att spontan regress inte sällan inträder. Även om tamoxifen inte är registrerat på denna indikation eller accepterat av amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA anges partiell regress i 80 procent och komplett regress i 60 procent av fallen av symtomgivande gynekomasti under tre månaders behandling. Även raloxifen har prövats, men data är ännu otillräckliga. Försök med aromatashämmare, anastrozol, har däremot inte visat effekt.

Tamoxifen har även prövats för att förebygga gynekomasti vid behandling med bicalutamid. I två studier minskade förekomsten av gynekomasti till ca 10 procent jämfört med 70 procent i placebogruppen. I en annan studie reducerade tamoxifen frekvensen gynekomasti ytterligare i den grupp som fått extern strålbehandling som profylax.

Sammanfattningsvis ger artikeln en god översikt över ett inte helt ovanligt problem och visar dessutom vilka möjligheter till symtomatisk behandling som våra relativt nya läkemedel med antagonistiska effekter på östrogenreceptorer kan erbjuda.

Stig Valdemarsson

docent, överläkare, VO endokrinologi/diabetologi, Universitetssjukhuset i Lund

Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med. 2007; 357:1229-37.

Medicinska tidskrifter uppmärksammar global hälsa

De medicinska tungviktarna BMJ och Journal of the American Medical Association (JAMA) är två av totalt 235 vetenskapliga tidskrifter som gjort en gemensam ansträngning för att uppmärksamma fattigdom, global hälsa och den extremt ojämna fördelningen av resurser inom sjukvård som råder världen över.

Den 22 oktober 2007 presenterade samtliga tidskrifter artiklar i ämnet fattigdom och mänsklig utveckling. Artik-

larna omfattar ett brett spektrum. Ett axplock visar att BMJ publicerade studier av hur finansiella incitament till vårdpersonalen kan skapas för att sänka barnadödligheten i malaria och hur akut psykiatrisk vård utvecklats i Indien och Brasilien. JAMA presenterade en artikel om antiviral behandling av HIV-smittade barn i Zambia. En annan artikel i JAMA belyser vilka faktorer som leder till höga kostnader och ojämn fördelning

av vård i Kina, och ytterligare en fokuserar på behandlingsregimer för negligerade sjukdomar som drabbar tredje världen, såsom malaria, Chagas' sjukdom och leishmaniasis.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Källor bl a:
JAMA. 2007;298:1888-99.
BMJ. doi: 10.1136/bmj.39345.467813.80

Hög KOL-prevalens inte bara relaterad till rökning

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) är en folksjukdom med ökande morbiditet och mortalitet, och man beräknar att KOL kommer att vara den tredje vanligaste dödsorsaken i världen år 2020. Det är av stor vikt att klargöra betydelsen av KOL i internationellt perspektiv och att tydliggöra de riskfaktorer som ger upphov till och förvärrar sjukdomen.

I **BOLD-studien** har över 9 000 personer från 12 olika centra, belägna på samtliga stora kontinenter (utom Sydamerika), inkluderats [1]. Varje centrum inkluderade minst 300 män och 300 kvinnor äldre än 40 år. Deltagarna svarade på frågor om luftvägssymtom, hälsostatus och exponering för riskfaktorer för KOL samt genomgick spirometri före och efter bronkdilatation. Svårighetsgraden av KOL bedömdes enligt internationella kriterier [2], och prevalensen för KOL i stadium II ($FEV_1/FVC < 0,7$ och $FEV_1 < 80$ procent av förväntat värde efter bronkdilatation) eller högre (= svårare) var 10,1 procent i hela materialet: 11,8 för män och 8,5 för kvinnor.

Ökande ålder och rökning framstod, inte helt oväntat, som de mest betydelsefulla riskfaktorerna för KOL. Åldersfaktorn (korrigerad för bl a rökvanor) var likartad mellan könen och olika centra, och 10 års åldersökning motsvarade en knapp dubbling av KOL-prevalensen. Bland 40–49-åringar förekom KOL hos mindre än 5 procent, medan 19–47 procent av männen och 6–33 procent av kvinnorna över 70 års ålder hade KOL. Mönstret för rökning som riskfaktor för KOL (korrigerad för bl a ålder) skiljde



Foto: Scampix

Speciellt hos kvinnor är det globalt sett andra faktorer än rökning som har betydelse för utveckling av KOL, t ex matlagning, användning av biobränsle etc.

sig mellan olika centra och mellan könen. Som förväntat fann man ett starkt samband mellan rökning och risk för KOL, men det fanns ingen klar relation mellan rökvanor och förekomst av KOL vid olika centra. Detta talar starkt för att andra faktorer än rökning spelar roll för sjukdomsutveckling, ett fynd som var speciellt tydligt hos kvinnor.

Som andra riskfaktorer framhålls yrkesmässig exponering, inomhusexponering till följd av uppvärmning och matlagning med användning av biobränsle, tuberkulos och socioekonomisk status. Man konkluderar i studien att kunskapen om hur KOL uppkommer hos aldrig-rökare är dålig och att den påstådda skillnaden mellan kvinnor och män som exponeras i samma utsträckning för riskfaktorer är kontroversiell.

Studien har ett stort värde genom att den jämför KOL-prevalens och exponering för riskfaktorer i ett globalt perspektiv. Vi har haft en tendens att betona endast rökningens roll, men denna studie pekar även på andra riskfaktorer. Rökning är och förblir den viktigaste riskfaktorn, men globalt synes andra faktorer också viktiga, speciellt hos kvinnor.

Undersökningen aktualiserar ett flertal frågeställningar angående relation mellan exponering och sjukdomsutveckling men även, i hög grad, frågor om KOL som sjukdomsentitet. Vi definierar idag KOL utifrån ett enkelt lungfunktionstest, men syndromet är utomordentligt komplext, och ett stort antal fenotyper döljer sig idag bakom KOL-diagnosen. För att kunna utveckla individualiserad och effektiv behandling är en mer noggrann karakterisering av KOL-patienter nödvändig. I förlängningen av BOLD-studien aktualiseras betydelsen av att bedöma olika fenotyper vid kronisk luftvägsobstruktion, vilket utgör en stor utmaning inför framtiden.

Kjell Larsson

professor, lung- och allergikliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

1. Buist AS, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370:741-50.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006: National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.

Se också sidan 3656 i detta nummer.

Lancet slår slag för kvinnohälsa

Varje år dör över en halv miljon kvinnor i samband med förlossning. Det motsvarar en kvinna varje minut, året om. Den absoluta majoriteten av dem finns i fattiga länder. Lancet uppmärksammar att det i år är 20 år sedan WHO lanserade »Safe motherhood incentive« med syfte att få ned dödligheten i samband med graviditet och förlossning.

Resultatet av de gångna 20 åren är dock nedslående, fastslår man på ledarplats, och siffrorna talar onekligen för sig själva: 1990–2005 sjönk dödligheten i samband med förlossning och graviditet med bara 2,5 procent globalt. I Afrika söder om Sahara, den mest utsatta regionen i världen, sjönk dödligheten inte överhuvudtaget. Undersökningar visar att i de fattigaste delarna av världen har mindre än var tredje kvinna (28 procent) tillgång till utbildad personal vid förlossningen. Dödligheten får svåra konsekvenser; för de barn vars mödrar dör vid förlossningen är dödligheten under de första två levnadsåren tio gånger högre än för andra barn i samma område.

WHO har tillsammans med FN arbetat fram »Millennium development goal 5«. Syftet är att den globala dödligheten vid graviditet och förlossning ska sänkas med 75 procent perioden 1990–2015. Risken är emellertid stor att detta inte kommer att uppnås, konstaterar Lancet.

Vad kan göras för att förbättra läget? Lancet pekar på säkra aborter och p-piller som två avgörande faktorer. Bangladesh lyfts fram som ett lyckat exempel. Där har dödligheten i samband med förlossning och graviditet sjunkit under de senaste tre decennierna. Kraftigt bidragande till detta har varit tillgång till säkra aborter. Lärdomar kan också dras från HIV/aidsaktivister. Dessa lyckades på 1980–1990-talen efter medvetna och hårda ansträngningar lyfta HIV till att bli en socioekonomisk fråga. På samma sätt måste frågan om dödlighet och sjukdom i samband med graviditet och förlossning lyftas för att ämnet ska få den uppmärksamhet det både förtjänar och kräver, skriver Lancet. Kunskap och resurser finns idag, nu finns inga ursäkter för att inte omedelbart ta krafttag, sammanfattar den prestigefyllda tidskriften slutligen.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Lancet 2007;370:1283.

Klinisk prövning på kontrakt både risk och möjlighet

Miriam Shuchman ger sitt perspektiv på den tillväxt kontraktsforskningsföretag (contract research organisation, CRO) genomgått under senare år [1]. Företagen utför uppdrag för innovativ läkemedelsindustri. Branschen har ökat i omsättning från 7 miljarder dollar 2001 till nästan 18 miljarder dollar 2007 [2]. Shuchman oroar sig för att det innebär en försämring av kvaliteten i kliniska prövningar.

Det är ingen sammanfattande genomgång hon presenterar. I stället möts läsaren av exempel där det gått snett. Det amerikanska företaget SFBC (senare omdöpt till PharmaNet) inredde ett Holiday Inn till en prövningsenhet med 675 sängplatser. Verksamhetschefen var inte läkare, och intensivvård eller medicinsk akutvård fanns inte att tillgå. Ett annat exempel är den studie som Parexel åtog sig att genomföra åt Tegenero i London våren 2006. Denna studie ledde till att samtliga försökspersoner som fått aktiv substans omgående behövde upp till flera veckors intensivvård efter multipel organsvikt [3]. Brittiska läkemedelsverket dömde i den efterföljande utredningen ut den hos Parexel ansvarige läkaren som rutinerad och påpekade också att Parexel saknade system för medicinsk beredskap dygnet runt [4].

Genom sina exempel visar författaren att dagens regulatoriska system, med lagar och författningar som reglerar läkemedelsutveckling, inte kunnat förutse tillkomsten av en tredje part, en CRO som lägger sig »mellan« försöksperson och sponsor. Frågan hon väcker är viktig. Hur långt går CROs ansvar och var börjar det bakomliggande företags ansvar? Hon ger exempel där CRO upptäckt problem vid de kliniska prövningarna, men där sponsrande företag inte

ville rapportera saken till FDA, det amerikanska läkemedelsverket.

Ett råd till en CRO kan vara att skriva in klausuler i sina kontrakt med sponsorer som sätter patientens säkerhet främst och att man ska verka inom regelverket som en »ställföreträdande sponsor«. I min egen verksamhet på universitetssjukhuset samverkar vi idag nära med en CRO i ett fas 1-projekt (Trial Form Support). Arbetet har inneburit väsentligt ökad kvalitet i vår verksamhet, med system för procedurer, kompetensutveckling och avvikelshantering som vi inte hade tidigare. Enligt min mening kan en kombination av den kunskapsinriktade akademiska strukturen med den målinriktning som en CRO och dess sponsor kräver vara en bra grund för att skapa mer professionella akademiska organisationer.

Pierre Lafolie

verksamhetschef, Karolinska Trial Alliance, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

1. Shuchman M. Commercializing clinical trials – risks and benefits of the CRO boom. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1365-8.
2. State of the clinical trials industry: a sourcebook of charts and statistics. Boston: Thomson CenterWatch; 2007.
3. Lafolie P. Varför blev läkemedelsprövningen vid Northwick Park Hospital en katastrof? *Läkartidningen* 2006;103:1169-70.
4. Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials. Final report: November 30, 2006. Norwich, United Kingdom: The Stationary Office; 2006.

»I min egen verksamhet på universitetssjukhuset samverkar vi idag nära med en CRO i ett fas 1-projekt ... Arbetet har inneburit väsentligt ökad kvalitet i vår verksamhet ...«

Dålig folkbokföring försvårar forskning

Folkbokföringen är i många fattiga länder så dålig eller obefintlig att det inte går att följa utvecklingen av t ex barnadödlighet och vilken effekt hjälpinsatser har för att lindra sjukdom och död. Det konstaterar Lancet, som i en serie artiklar benämnd »Who counts?« analyserar tillgången till folkbokföringsstatistik i fattiga länder och vad som krävs för att denna ska förbättras.

Många människor i utvecklingsländer föds, lever och dör utan att registreras någonstans, skriver Lancet, som konstaterar att situationen snarare blivit sämre under de gångna 30 åren. Utan tillförlitlig statistik är det svårt att mäta resultatet av bistånd och humanitär hjälp, och således försvåras arbetet med att utveckla en effektiv hälsovård i dessa länder, skriver Lancet. Tidskriften lyfter fram att lagstiftning krävs som gör registrering av födda och avlidna obligatorisk för att skapa en ordentlig folkbokföring. Därtill måste läkare informeras om kravet på att dödsorsak ska bokföras noga. Arbetet kommer dock att ta tid, spår Lancet.

I Storbritannien tog det runt tre decennier innan en ordentlig folkbokföring hade arbetats fram, och samma tidsram måste man sannolikt räkna med i de utvecklingsländer som nu avses.

Det är en stor skandal att ett stort antal människor föds och dör »osynliga«, utan att lämna avtryck i något register, och således inte räknas, konstaterar Lancet sammanfattningsvis.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2007;370:1569-77.

Välbefinnande påverkar inte cancerprognosen

Psykiskt välbefinnande påverkar inte prognosen för patienter med cancer. Det nedslående rönet kommer från en amerikansk studie presenterad i tidskriften *Cancer*.

Författarna har under perioden 1992–2000 följt närmare 1 100 patienter som behandlades för cancer i huvud- och halsregionen. Dessa fick fylla i frågeformulär med frågor kring livskvalitet. Vid studiens slut hade 646 av patienterna avlidit i sin sjukdom. Det visade sig då att

emotionellt välbefinnande inte var korrelerat med prognos. Forskarna rensade för faktorer som kön, tumörtyper och vilket stadium i sjukdomen patienterna befann sig i när de besvarade frågorna om välbefinnande, men något samband mellan prognos och hur de mätte emotionellt fanns inte.

Det har hävdats att psykoterapi eventuellt skulle kunna påverka överlevnaden för cancerpatienter och att mekanismen

skulle vara ökat psykiskt välbefinnande. Författarna konstaterar att psykoterapi som leder till förbättrat psykiskt välbefinnande givetvis har emotionella och socialt gynnsamma effekter men att studien tyder på att det välbefinnandet inte påverkar prognosen för patienternas cancersjukdom.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Cancer. doi: 10.1002/cncr.23080

AT-läkare får för lite sömn trots åtgärdsprogram

Amerikanska AT- och ST-läkare brist på sömn under utbildningen har tidigare uppmärksammats. Detta ledde bl a till att Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) 2003 införde arbetstidsrestriktioner: en maxgräns på 80 timmars arbete per vecka, maximalt 30 timmars sammanhängande arbete, 10 timmars ledighet mellan skiften och en dag ledigt per vecka.

Trots detta och förmodligen också på grund av dålig följsamhet till dessa restriktioner uppnår man inte det primära målet: att reducera sömnbrist och trötthet. The American Academy of Sleep Medicine rekommenderar 7–9 timmars förebyggande sömn före en period med förväntad sömnbrist. För personer med konstant sömnbrist rekommenderas 8–10 timmars sömn. Sömnen de två nästföljande nätterna efter sömnbristperioden skall också vara förlängd. ACGME rekommenderar att AT- och ST-läkare erhåller utbildning om sömnhygien för att göra arbetstidsrestriktionerna så effektiva som möjligt.

Utbildningen Sleep, Alertness and Fatigue Education in Residency (SAFER) bestod i en 60–90 minuters föreläsning om sömnbrist och återhämtningssömn. Utbildningens effekt på målgruppens trötthet och återhämtning analyserades genom att man från 1 juli 2003 till 24 juli 2005 följde AT-läkare vid University of Chicago. Dessa ombads att bära en armbandsklocka som monitorerade deras aktivitet under dygnet. Man delade upp skiften i prejour, jour, postjour och andra dygn postjour. Aktiviteten jämfördes sedan med gällande rekommendationer om förebyggande sömn och återhämtningssömn hos en kontrollgrupp i en frisk population. I mars 2005 genomgick



Utbildning i sömnhygien gav inga lärdomar för amerikanska AT- och ST-läkare. Gruppen sover fortsatt för lite. Foto: Scanpix

AT-läkargruppen SAFER-programmet, och man jämförde sedan effekten av detta, dvs före sömn före och efter utbildningen. 58 av 81 AT-läkare (72 procent) medverkade under 147 månader under AT (63 procent).

AT-läkare på jour sov i genomsnitt 2,84 timmar per skift. Återhämtningssömnen var mindre än rekommenderat, i genomsnitt 14,06 timmar. Även den förebyggande sömnen var mindre än rekommenderat, i genomsnitt 6,47 timmar. Efter genomgången utbildning försökte AT-läkarna kompensera för den akuta sömnbristen. För varje timme sömn som förlorats under ett jourpass fick de i genomsnitt 18 minuter mer återhämtningssömn efter utbildningen än före. Denna ökning bedömdes inte ha inverkat signifikant på AT-läkarnas sömnbrist, utan de får fortsatt för lite sömn i förhållande till rekommendationen.

Marie Annerstedt

med kand, studentredaktör
marie.annerstedt@lakartidningen.se

Arch Intern Med. 2007;167(16):1738.

Så påverkar sömnbrist humöret

Att sömnbrist kan påverka humöret högst påtagligt är något inte minst jourarbetande läkare och annan vårdpersonal känner väl till. Nu visar forskare från bl a Harvarduniversitetet i USA en möjlig mekanism för detta i en artikel presenterad i tidskriften *Current Biology*.

Författarna har låtit 26 friska försökspersoner hålla sig vakna 35 timmar. Därefter har de fått titta på bilder med syfte att göra dem upprörda och arga, exempelvis bilder av misshandelsfall, barn med tumörer och människor som far illa. I samband med att bilderna visades har blodflödet i hjärnan följts med hjälp av funktionell magnetkameraundersökning (fMRI). Motsvarande magnetkameraundersökning av individer som sett samma bilder som sovit normalt natten före försöket har utgjort kontroller.

Det visade sig att aktiviteten i amygdala, en region i hjärnan central för upplevelse av obehag och fara, var kraftigt ökad bland individerna som inte fått sova när de tittade på bilderna.

Författarna konstaterar att resultaten tyder på att hjärnan går in i ett mer »primitivt« stadium vid sömnbrist och att detta leder till att individen har svårare att uppvisa ett kontrollerat och för situationen adekvat beteende. I det aktuella försöket reagerade individerna mycket kraftfullt på bilderna trots att det alltså rörde sig om just bara bilder. Forskarna spekulerar över att den nu upptäckta överaktiviteten i amygdala skulle kunna utgöra en koppling mellan sömnbrist och psykisk ohälsa.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Current Biology. 2007;17:R877-8.

Blodtryckspreparat mot alzheimer

Epidemiologiska data har indikerat att blodtryckssänkande preparat skulle kunna ha en skyddande effekt mot Alzheimers sjukdom.

Nu har forskare från USA testat 55 blodtryckssänkande läkemedel på genetiskt modifierade möss. Studien, som presenteras i tidskriften *Journal of Clinical Investigation*, visar att sju av de 55 prövade hypertoni-preparaten skyddade mot produktion av beta-amyloida plack i djur-

modellen. Till dessa hör valsartan, losartan, propranolol, karvedilol och amilorid.

Bäst skyddande effekt noterades för valsartan. Preparatet gavs till djuren i en dosering som motsvarade i storleksordningen dubbel dos för människor som behandlas för hypertoni.

Författarna betonar att det rör sig om experimentella data på djur och att resultaten givetvis måste verifieras på

människor innan man kan rekommendera blodtryckspreparaten för alzheimersjuka patienter. Mekanismen genom vilken hypertoni-preparaten påverkar risken för Alzheimers sjukdom är inte känd.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

J Clin Invest. 2007;117:3393-402.