

FORSKARUTBILDNING

Resultat från några av de projekt som fått ekonomiskt stöd från Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen



Nr 6/2010



Ansvarig utgivare:

Hannie Lundgren

hannie.lundgren@skane.se

Telefon 044-309 35 00

www.skane.se/fou

Design: Giv Akt AB

Tryckeri: Ljungbergs tryckeri

Omslagsfoto: istockphoto.com

ISBN: 978-91-7261-195-5

ISSN: 1653-9265

Forskarutbildning

Resultat från några av de projekt som fått ekonomiskt stöd från Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen

Innehållsförteckning

| | |
|---|----|
| Rapportserie om forskning inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen | 4 |
| Ann-Kristin Öhlin | |
| Forskningsstöd till avhandlingsarbete inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen | 6 |
| Hannie Lundgren | |
| Skadliga och skyddande faktorer för hjärnans utveckling efter mycket för tidig födelse | 8 |
| Ingrid Hansen Pupp | |
| Behandling av fetma hos barn och ungdomar: Bättre med än utan familjen! | 16 |
| Paulina Nowicka | |
| Läkemedelsrelaterade problem hos äldre. Förslag till åtgärder för att förbättra läkemedelsbehandlingen | 20 |
| Patrik Midlöv | |
| Användning av levande bakterier inom intensivvård | 27 |
| Bengt Klarin | |
| Vilken effekt har information och stöd till närstående inom demensvården | 34 |
| Signe Andrén | |
| Lungmekanik under åldrande och vid akut lungskada. Studier baserade på sinusoidal flödesreglering | 42 |
| Ulrika Bitzén | |
| Rapport från avhandling med titeln: Recent developments of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium infections in women | 48 |
| Carina Bjartling | |

| | |
|---|-----------|
| Äldre i den kommunala vård- och omsorgen och deras vårdkonsumtion. Exempel från fem skånska kommuner | 56 |
| Alexander Dozet | |
| Fysisk aktivitet och dess effekter på skelettet i det korta och långa perspektivet | 61 |
| Christian Lindén | |
| Testikelcancer; aspekter på sjukdomen och dess behandling med avseende på könskörtlarna, sexualitet och psykologi | 68 |
| Jakob Eberhard | |
| Risk för nya frakturer och ökad dödlighet efter höftfraktur | 73 |
| My von Friesendorff | |
| Cancer och manlig fertilitet. Påverkan på spermernas arvs massa och på den kommande generationen | 79 |
| Olof Ståhl | |
| Resistenta pneumokocker i Malmö | 87 |
| Percy Nilsson Wimar | |
| Behandling av patienter med främre korsbandsskada – är rehabilitering och operativ behandling mer framgångsrik än enbart rehabilitering? | 93 |
| Richard Frobell | |
| Hur blir vi bättre på att upptäcka och förhindra ärftlig äggstockscancer? | 99 |
| Susanne Malander | |

Rapportserie om forskning inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen

ANSVARET FÖR FORSKNING, utvecklingsarbete och utbildning är för landsting/regioner och kommuner reglerat i Hälso- och sjukvårdslagen (1997, paragraf 26 b):

Landstingen och kommunerna skall medverka vid finansiering, planering och genomförande av kliniskt forskningsarbete på hälso- och sjukvårdens område samt av folkhälsovetenskapligt forskningsarbete. Landstingen och kommunerna skall i dessa frågor, i den omfattning som behövs, samverka med varandra samt med berörda universitet och högskolor.

Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen tar sitt finansiella ansvar för medicinsk forskning bland annat genom att dela ut regionala forskningsmedel till prioriterade projekt

och till prioriterade doktorandutbildningar. Dessa forskningsmedel ledigkungörs årligen och är till ansökan lediga för alla anställda i sjukvården. Två särskilt utsedda prioriteringsgrupper med bred representation från olika medicinska specialiteter och yrkeskategorier bedömer ansökningarna efter kriterier som grad av nytänkande, projektets material och metoder, den sökandes förmåga att genomföra projektet samt betydelse för sjukvården. Prioriteringsgrupperna gör ett förslag till tilldelning och slutgiltigt beslut fattas av den politiska Hälso- och sjukvårdsnämnden. Tilldelning av medel i form av tid för att bedriva forskning på arbetstid sker till ungefär 80 % av ansökningarna.

En viktig uppgift för alla som bedriver medicinskt forsknings- och utvecklingsarbete är att beskriva och överföra resultat och erfarenheter till dem som är verksamma inom praktisk sjukvård, till ansvariga politiker och tjänstemän och inte minst till allmänheten.

Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen gör detta bl.a. genom att:

- hemsidan för enheten för forskning och utveckling ger översiktlig information om alla prioriterade forskningsprojekt
- utge en rapportserie som mer ingående beskriver den forskning som bedrivs med finansiellt stöd från regionala forskningsmedel

Rapportserien om pågående forskning inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen har hittills utkommit fem gånger med olika teman:

2003 Diabetes i Skåne, ett forskningsperspektiv

2004 Cancerforskning

2005 En människa i rörelse – Forskning om skelett, leder och muskulatur

2006 Barnet i fokus - Forskning om barn och barnens sjukdomar i Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen

2007–2008 Psykiatri i Skåne och Södra sjukvårdsregionen – pågående forskningsprojekt

I en ny rapport beskrivs nu 2009 några av de doktorandprojekt som tilldelats forskningsmedel.

Jag vill rikta ett stort tack till Hannie Lundgren för den allmänna inledningen, till alla författare samt till Elisabeth Titze på enheten för forskning och utveckling inom Region Skåne för synpunkter och administrativ hjälp.

Vår ambition är att denna rapport skall ge en tydlig bild av den mångsidiga och framstående forskning som bedrivs inom forskarutbildningen inom Region Skåne, Södra sjukvårdsregionen och vid Lunds universitet.

Lund 2009-10-20



ANN-KRISTIN ÖHLIN

Ordförande i prioriteringsgruppen för regionala forskningsmedel 2003-2005

Redaktör för rapportserien om regional forskning, 2004-

Forskningsstöd till avhandlingsarbete inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen

HANNIE LUNDGREN *Forskningschef, Region Skåne*

UNDER EN RAD år har enheten för forskning och utveckling i denna skriftserie rapporterat från en del av de projekt som tilldelats medel från det regionala forskningsstödet. I denna skrift har vi valt ett annat tema genom att låta några av alla de doktorander (forskarstuderande) som tilldelats regionala forskningsmedel skriva om sina avhandlingsarbeten.

När det regionala forskningsstödet inrättades 1999 utdelades, efter ansökan och bedömning, endast anslag till forsknings- och eller utvecklingsprojekt. Detta föll sig helt naturligt då forskarutbildningen var och är en statlig angelägenhet. Staten genom universitetet har ansvaret såväl för genomförande som för finansiering av forskarutbildningen. Forskarutbildningen sker i form

av ett avhandlingsarbete som tar ca fyra års heltidsstudier att genomföra. Många forskarstuderande väljer att genomföra sitt avhandlingsarbete parallellt med sitt arbete inom sjukvården. För läkarna sker det ofta samtidigt med den kliniska utbildningen under allmäntjänstgöring och specialistläkarutbildning. Förfaringssättet fungerade länge bra då det fanns tid och resurser för detta ute på klinikerna. I takt med att ekonomin stramats åt har denna möjlighet krympt och finns i allt väsentligt inte mer.

Även universitetens ekonomi har blivit mer ansträngd. Man har bland annat infört den så kallade fyraårs-regeln som innebär att för att få bli antagen som doktorand måste det finnas fyra års garanterad finansiering av en tjänst. Visserligen finns det av

staten finansierade doktorandtjänster att söka, men villkoren för dessa tjänster står inte i paritet mot den lön en läkare har.

Härutöver har den ekonomiska situationen också lett till att antalet nya ledigkungjorda akademiska tjänster har minskat drastiskt.

Många doktorander finansierar hela eller delar av sin forskarutbildning genom de så kallade ALF-anlagen (ALF = avtal mellan svenska staten och vissa landsting om samarbete om grundutbildning av läkare, medicinska forskning och utveckling av hälso- och sjukvården). Då konkurrensen hårdnat även kring dessa forskningsmedel finns en risk att antalet doktorander inom medicinska fakulteten och med hälso- och sjukvårdsyrken minskar och att andelen doktorander med biomedicinska grundexamen ökar.

Intresset för att forskarutbilda sig har under senare år minskat bland hälso- och sjukvårdspersonal. Flertalet av dagens studeranden ser inte forskarkarriären som något attraktivt. Därtill finns det inte mycket forskningsmedel att ansöka om än för andra yrkesgrupper än läkare.

För att åstadkomma en förändring beslutade man inom Södra sjukvårdsregionen år 2001 att förbättra villkoren för dem

som väljer forskarstudier genom att avsätta specifika forskningsmedel till doktorandprojekt. Varje år söker ca 140 forskarstuderande medel till doktorandprojekt. Av dessa erhåller ca 50 % anslag i form av 155 000 kronor för ett år. Dessa medel kan endast användas som lönebidrag och för "tid för forskning" eftersom vi erfart att detta är "flaskhalsen" ute i verksamheten.

När vi efter ett antal års tilldelning av dessa specifika forskningsmedel till doktorandprojekt kan följa upp de som tilldelats lönebidrag är det mycket tillfredsställande att se att det går riktigt bra för de allra flesta. Många har fullföljt sitt avhandlingsarbete och disputerat för doktorsgraden, fortsatt med sin forskning, fått projektanslag från det regionala forskningsstödet till etablerade forskare och även gått vidare och fått ALF-medel och andra externa projektstöd.

Det är därför glädjande att i denna rapport kunna presentera ett axplock av alla de intressanta doktorandprojekt som tilldelats forskningsstöd i form av lönebidrag från Södra sjukvårdsregionen. Här finns det såväl en bred representation från olika medicinska ämnesområden som forskarstuderande från olika yrkeskategorier.

Skadliga och skyddande faktorer för hjärnans utveckling efter mycket för tidig födelse

INGRID HANSEN PUPP *Överläkare, Neonatalavdelningen, USiL*

I SVERIGE FÖDS CA 0,3 % av alla levande födda barn före 28 fulla graviditetsveckor. Överlevnaden för dessa höggradigt för tidigt födda barn har under de senaste 15 åren förbättrats avsevärt. Senare uppföljningsundersökningar visar dock att en relativt hög andel av barnen har svårigheter inom flera områden såsom motorik, inlärning, beteende samt uppmärksamhet. Dessa svårigheter anses orsakade av skador som uppstår i den omogna hjärnan vid en för tidig förlossning samt under den efterföljande nyföddhetsperioden.

Bakgrund

Orsakerna till en uppkommen hjärnskada efter en mycket för tidig födelse är flera. Under de sista 3 månaderna av graviditeten sker en mycket snabb tillväxt och utmognad av hjärnan, vilken gör att hjärnan under denna tidsperiod är extra känslig för påverkan av yttre faktorer.

Den främsta orsaken till mycket för tidig förlossning är infektioner som uppkommer hos modern och sedan eventuellt fortplantas till fostret. Dessa infektioner kan ibland förekomma under lång tid utan att ge några symptom, men kan också med kort varsel sätta igång ett för tidigt förlossningsarbete. Om infektionen passerar över till fostret reagerar fostret med ett inflammatoriskt svar. Detta inflam-

matoriska svar är ett sätt för fostret att försvara sig mot en infektion, men samtidigt vet man att detta inflammatoriska svar kan vara skadligt för flera olika organ, inte minst hjärnan. Cytokiner är proteiner som produceras av immunologiska celler vid en infektion. Dessa cytokiner fungerar som budbärare för immunförsvaret och reglerar intensitet och varaktighet i det immunologiska svaret. Cytokiner kan både stimulera och nedreglera ett inflammatoriskt svar.

Fostrets tillväxt regleras under graviditeten av ett flertal olika tillväxtfaktorer. Nivåerna av dessa tillväxtfaktorer hos fostret är starkt kopplade till moderns och fostrets näringsstatus och regleras genom ett utbyte mellan fostret och moderkakan. Vid en för tidig förlossning upphör detta utbyte abrupt och barnet måste själv producera tillväxtfaktorer. Insulin-like growth factor I (IGF-I) är en av de viktigaste tillväxtfaktorerna under slutet av graviditeten och den har stor betydelse för hjärnans mognad och tillväxt. IGF-I har i djurexperimentella studier även visat sig ha skyddande effekter mot en hjärnskada som orsakats av inflammation eller syrebrist. Låga nivåer av IGF-I under de första levnadsveckorna har associerats med utvecklingen av den kärlsjukdom som drabbar näthinnan hos för tidigt födda barn, s.k. nyföddhetsretinopati.

IGF-I ingår i det s.k. IGF-I-systemet där IGF-I i blodet till största delen är bundet till 6 olika bärarproteiner och endast ca 1% existerar i fri form. Det är den fria formen av IGF-I som är biologiskt aktiv.

Hos mycket för tidigt födda barn har man visat att låga nivåer av IGF-I kan bestå under flera veckor till månader efter födelsen. Man tror att de låga nivåerna av IGF-I efter för tidig födelse dels kan bero på otillräcklig produktion av IGF-I och dels kan ha ett samband med otillräcklig näringstillförsel. Även om man med dagens nyföddhetsvård strävar efter att optimera näringstillförseln så kan man idag inte fullt ut ersätta den näringstillförsel som skett via moderkakan. Det är sannolikt även så att låga nivåer av IGF-I i sig leder till sämre utnyttjande av den näringstillförsel som ges till barnet.

Målsättning

Det övergripande syftet med doktorandprojektet var att undersöka hur inflammation påverkar den omogna hjärnan och IGF-I-systemet vid en mycket för tidig förlossning. Projektet baserades på kliniska studier av mycket för tidigt födda barn i Lund under en 5-års period (2001-2006) och resultaten har publicerats som 4 olika delarbeten. I det sista delarbetet ingick även barn födda vid Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg. Projektet lades fram som en

doktorsavhandling i april 2008. Samtliga studier har godkänts av Regionala etikprövningsnämnden vid Lunds universitet.

Resultat

I det första delarbetet ingick 74 barn som föddes i Lund under åren 2001–2003 och med en graviditetstid på mindre än 32 veckor. Vi undersökte nivåer av 9 olika cytokiner i blodet vid 4 olika tidpunkter från födelsen och fram till 72 timmars ålder. Under samma tidsperiod uppmättes blodtrycket som en kontinuerlig registrering. Ultraljudsundersökning av hjärnan gjordes vid flera tillfällen från födelsen fram till dess att barnet var fullgånget. Vi fann ett samband mellan förhöjda nivåer av de cytokiner som stimulerar ett inflammatoriskt svar och lågt blodtryck samt utveckling av hjärnskada. Detta stödjer hypotesen att en etablerad inflammation i samband med förlossningen kan ha betydelse för uppkomst av tidig sjuklighet hos det för tidigt födda barnet. Tidpunkten för när det inflammatoriska svaret initieras i förhållande till förlossningen tros också ha betydelse för vilken typ och grad av skada som uppstår.

Samtliga 71 överlevande barn som undersöktes i det första delarbetet rekryterades till en uppföljningsundersökning vid 2 års korrigerad ålder (= den ålder där man korrigerat för att barnet varit för tidigt fött) där 67 barn deltog

under åren 2003-2005. Vid uppföljningen utfördes dels en neurologisk undersökning och dels en utvecklingsbedömning med ett standardiserat test instrument (Bayley Scales of Developmental Index). Syftet var att se om det fanns några samband mellan inflammation vid födelsen (förhöjda cytokinnivåer) och senare utveckling. Vi fann ett samband mellan förhöjda nivåer av 2 cytokiner vid födelsen och vid 6 timmars ålder, (som båda inducerar ett inflammatoriskt svar) med försenad motorisk utveckling och cerebral pares. Detta stödjer hypotesen att en tidig inflammation vid födelsen kan ha betydelse för utvecklingen även på längre sikt.

I det tredje delarbetet undersöktes samma grupp av barn som i det första delarbetet. Vi analyserade nivåer av tillväxtfaktorn IGF-I vid födelsen och vid 72 timmars ålder och analyserade även cytokiner vid motsvarande tidpunkter. Vi fann att nivåerna av IGF-I minskade drastiskt från födelsen och fram till 72 timmars ålder. Vi fann också att inflammation vid födelsen (förhöjda nivåer av inflammatoriska cytokiner) relaterade till lägre nivåer av IGF-I. Dessa resultat visar att uppkomst av låga nivåer av IGF-I efter en för tidig födelse ytterligare kan förvärras vid en samtidigt pågående inflammation.

Som ett delfynd i det tredje delarbetet fann vi att barn som behandlades med färskfrusen plasma hade högre nivåer av IGF-I vid 72 timmars ålder jämfört med de barn som inte hade behandlats med färskfrusen plasma. För tidigt födda barn behandlas ofta, främst vid etablerade blodtrycksproblem, med färskfrusen plasma från vuxna blodgivare. Denna plasma innehåller koncentrationer av IGF-I som är cirka 10 gånger högre jämfört med den koncentrationen i blodet som ses hos mycket för tidigt födda barn.

Ovanstående observation blev ett incitament till att genomföra det sista och fjärde delarbetet, där vi systematiskt studerade effekter av färskfrusen plasma på nivåer av IGF-I hos 20 barn födda före 28 graviditetsveckor under åren 2005–2006. Barnen inkluderades i studien om de hade kliniska behov av transfusion med färskfrusen plasma före 1 veckas ålder. Vi undersökte nivåer av IGF-I före transfusion av färskfrusen plasma och sedan direkt efter transfusion och vid ytterligare 4 tillfällen fram till 48 timmar efter transfusion. Vi fann att nivåerna av IGF-I mer än dubblerades efter transfusionen och att man uppnådde fysiologiska nivåer, d.v.s. nivåer som motsvarande de nivåer som barnet skulle ha haft under en fortsatt graviditet vid motsvarande ålder (Fig. 1). Inga övriga negativa effekter kunde konstateras. Däremot bestod ökningen av IGF-I endast fram till

12 timmar efter avslutad plasmatransfusion vilket indikerar en snabb elimination. Slutsatsen blev att om man ska tillföra IGF-I till denna patientgrupp och bibehålla ökade nivåer så måste IGF-I ges som en kontinuerlig intravenös infusion.

Betydelse

Sammanfattningsvis har detta projekt inneburit en ökad kunskap om effekterna av pågående inflammation vid mycket för tidig förlossning. Inflammation vid födelsen förefaller ha ett inflytande på såväl tidig som sen sjuklighet och påverkar dessutom tillväxtfaktorer med betydelse för hjärnans utveckling. Projektet har också för första gången kunnat visa att man genom extern tillförsel av tillväxtfaktorn IGF-I kan påverka de låga nivåerna av IGF-I som ses hos mycket för tidigt födda barn. I framtiden är det viktigt att försöka identifiera de foster som är utsatta för en inflammatorisk påverkan före födelsen för att på så sätt försöka optimera tidpunkten för förlossningen och för att terapeutiskt kunna motverka en eventuell skadlig effekt av en uppkommen inflammation.

Fortsättningen

Erfarenheter och resultat från doktorandprojektet blev ett underlag för genomförande av ytterligare en klinisk studie på 67 höggradigt för tidigt födda barn som föddes i Lund under åren 2005–2007. Denna studie har som målsättning att studera hur nivåer av IGF-I från födelsen och fram till utskrivning från sjukhuset relaterar till barnets näringsintag och tillväxt under motsvarande tidsperiod. Hjärnans mognad och utveckling har undersökts med magnetkamera och med elektroencefalografi (EEG) när barnen uppnått fullgången tid. För närvarande pågår en uppföljningsundersökning av samtliga barn vid 2 års korrigerad ålder. Preliminära resultat som nu håller på att sammanställas till flera delarbeten visar att höggradigt för tidigt födda barn uppvisar en uttalad tillväxthämning under de första levnadsveckorna (Fig. 2), där barnen med kortast graviditetslängd har den mest uttalade tillväxthämningen. Denna tillväxthämning följs av en återhämtning i tillväxt, vilken inträffar för i stort sett samtliga barn när de uppnått en ålder motsvarande ca 30 graviditetsveckor. Nivåer av IGF-I följer ett liknande tidsförlopp med låga nivåer under de första levnadsveckorna följt av en karakteristisk ökning omkring graviditetsvecka 30 (Fig. 2). Näringsintaget verkar ha störst

betydelse för tillväxt under återhämtningsfasen. Dessa resultat kan tolkas som att omkring graviditetsvecka 30 inträffar någon form av förändring, möjligen orsakad av bättre egen produktion av tillväxtfaktorer hos det för tidigt födda barnet, vilket leder till en högre utnyttjandegrad av erhållen näringstillförsel och därmed till förbättrad tillväxt. Vi har också funnit att låga nivåer av IGF-I under återhämtningsfasen är associerade med mindre volym av olika delar av hjärnan (lillhjärna, grå och vit substans) vilket indikerar en sämre tillväxt.

Resultaten från den sista delstudien i doktorandprojektet och ovan beskrivna studie har varit till hjälp i planering och design av en svensk klinisk läkemedelsstudie (Fas 2), som utgörs av ett samarbete mellan neonatal- och barnögonforskare från Lund, Göteborg och Stockholm. I denna studie är det tänkt att återställa IGF-I nivån hos höggradigt för tidigt födda barn efter födelsen under en längre tidsperiod (dagar-veckor), till den nivå barnet skulle ha haft vid motsvarande ålder i fosterlivet. Målet är att utvärdera om tillförsel av IGF-I som läkemedel kan minska risken för ögonskador (nyföddhetsretinopati) och förbättra det för tidigt födda barnets allmänna tillväxt och mer specifikt hjärnans tillväxt.

Handledare

Huvudhandledare:

David Ley, docent, överläkare,

Neonatalavdelningen, USiL

Bihandledare:

Vineta Fellman, professor, överläkare,

Avdelningen för Pediatrik, Institutionen för Kliniska

Vetenskaper, Lund, Lunds universitet

Medarbetare

Doktorandprojekt:

- David Ley, docent, överläkare
- Vineta Fellman, professor, överläkare
- Ann-Cathrine Berg, forskningssjuksköterska
- Karin Stjernqvist, leg. psykolog, professor^a
- Anne-Li Hallin, leg. psykolog, doktorand^a
- Ann Hellström, professor^b
- Chatarina Löfqvist, med. dr.^b
- Eva Engström, med. dr., överläkare^c
- Aimon Niklasson, med. dr., överläkare^c
- Lena Hellström-Westas, docent, överläkare^d
- Corrado Cilio, docent, överläkare^e
- Sture Andersson, professor, överläkare^f

^aInstitutionen för psykologi, Lunds universitet;

^bInstitutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg;

^cDrottning Silvias Barn och Ungdomssjukhus, Göteborg,

^dAkademiska sjukhuset, Uppsala; ^eMalmö universitetssjukhus;

^fAvdelningen för Pediatrik, Helsingfors universitet; övriga verksamma vid Universitetssjukhuset i Lund

Framtida projekt:

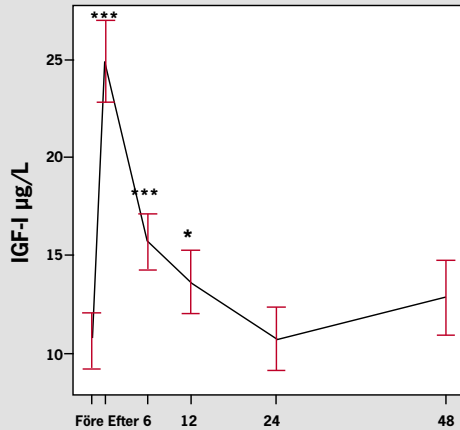
- David Ley docent, överläkare, Neonatalavdelningen, USiL
- Vineta Fellman professor, överläkare, Avdelningen för Pediatrik, Institutionen för Kliniska Vetenskaper, Lund, Lunds universitet
- Staffan Polberger, docent, överläkare
- Ann-Cathrine Berg, forskningssjuksköterska
- Ingmar Rosén, professor
- Holger Hövel, doktorand, specialistläkare
- Lars Stenberg, med. dr., överläkare
- Sara Brockstedt, docent, radiofysiker
- Tina Markus, med. dr.
- Ricardo Laurini, professor
- Ann Hellström, professor^a
- Chatarina Löfqvist, med. dr.^a

- Petra Hueppi, professor^b
- Elna-Marie Larsson, professor, överläkare^c
- Lena Hellström-Westas docent, överläkare^c
- Corrado Cilio, docent, överläkare^d

^aInstitutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg; ^bUniversitetssjukhuset i Geneve, Schweiz; ^cAkademiska sjukhuset, Uppsala; ^dUMAS; övriga verksamma vid USiL.

Publicerade arbeten

- **Hansen-Pupp I**, Harling S, Berg A-C, Cilio C, Hellstrom-Westas L, Ley D. Circulating interferon-gamma and white matter brain damage in preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 58: 946-52
- **Hansen-Pupp I**, Hallin A, Hellström-Westas L, Cilio CM, Berg A-C, Stjernqvist K, Fellman V, Ley D. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 65: 183-8
- **Hansen-Pupp I**, Hellström-Westas L, Cilio CM, Andersson S, Fellman V, Ley D. Inflammation at birth and the insulin-like growth factor system in very preterm infants. *Acta Paediatr* 2007; 96: 830-6
- **Hansen-Pupp I**, Engström E, Niklasson A, Berg A-C, Fellman V, Löfqvist C, Hellström A, Ley D. Fresh-frozen Plasma as a Source of Exogenous Insulin-like Growth Factor I in the Extremely Preterm Infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 477-82 ■



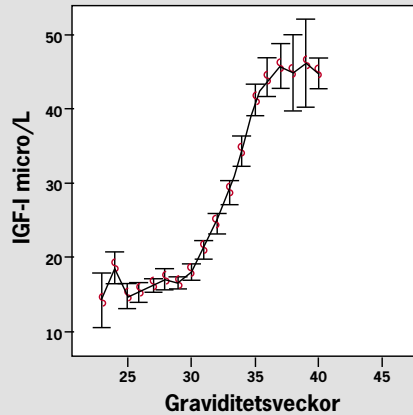
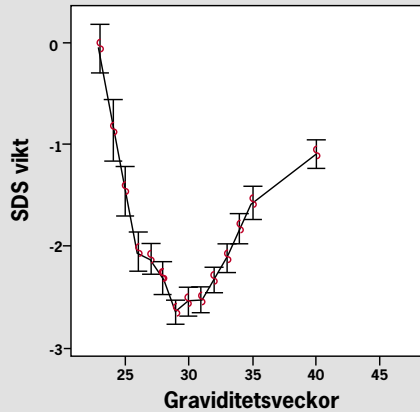
Figur 1. Uppmätta nivåer av tillväxtfaktorn IGF-I i blodet före, direkt efter samt 6, 12, 24 och 48 tim efter transfusion med färskfrusen plasma.

Figur 2. Höggradigt för tidigt fött barn strax efter födelsen (bilden publicerad efter godkännande av föräldrarna).

Figur 3. Vänster: Tillväxtkurva med viktutveckling efter höggradigt för tidig födelse.

SDS= standard deviation score

Höger: Uppmätta nivåer av IGF-I i blodet efter födelsen och fram till fullgången tid hos höggradigt för tidigt födda barn.



Behandling av fetma hos barn och ungdomar: Bättre med än utan familjen!

PAULINA NOWICKA *Leg diestist, Fil mag idrottspsykologi, Familjeterapeut steg 1, Med. dr.
Avdelningen för preventiv pediatrik, Medicinsk fakultet, Lunds universitet samt
Barnöverviktsenheten Region Skåne, Barn och ungdomscentrum, UMAS*

Bakgrund

Dagens barn väger mer än någonsin. Andelen barn med så pass hög vikt att den kan medföra framtida hälsorisker har flerdubblats under de senaste 20 åren i Sverige.

Numera uppskattar man att nästan vart fjärde barn har övervikt och 3–8% har utvecklat fetma. Det betyder att minst 45 000 barn i Sverige idag är i behov av behandling.

Fetma kan leda till hjärtkärlsjukdomar, diabetes, fettlever, ortopediska problem och psykosociala svårigheter. En amerikansk studie av en grupp barn med cancer visar att under pågående behandling med cellgifter skattar barn med fetma sin livskvalitet sämre än barn utan fetma. Vuxenfetma är mycket svårt att behandla medan behandling av

barnfetma verkar vara mycket mer hoppingsivande.

Hälso- och sjukvården saknar till stor del effektiva och vetenskapligt utvärderade behandlingar av övervikt och fetma hos barn och ungdomar. Därför är det angeläget att utveckla bevisbaserade behandlingar som kan förbättra barnets fysiska hälsa och psykiskt välbefinnande, och som också är anpassade till den moderna sjukvården.

Syftet med avhandlingen

Det övergripande målet för avhandlingen har varit att utveckla och utvärdera multidisciplinära behandlingsprogram för barn och ungdomar med fetma. Jag har studerat vilka faktorer som förklarar och påverkar behandlings-

resultaten och metodernas generaliserbarhet. Behandlingsprogrammen har utgått från de kliniska behoven för de patienter som sökt på Barnöverviktsenheten Region Skåne.

Huvudresultat från olika delarbeten

- Fyra samtal kan räcka, men hela familjen måste vara med (Enfamiljebehandling).
Första studien utvärderade om det var möjligt att effektivt behandla fetma hos barn och ungdomar med lågintensiv familjeterapi. Hela familjen inbjöds till behandlingen som leddes av ett multidisciplinärt team som bestod av barnläkare, barnsjuksköterska, dietist och familjeterapeut. Denna studie visar att graden av övervikten minskar och att barnets självförtroende och familjefunktionen förbättras efter 3,8 möten under ett år. 81% deltog i uppföljningen (Studie 1).
- Gruppbehandling fungerar på tonåringar, men inte de med den allvarligaste graden av fetma (Familjeviktsskola).
För att studera möjligheten att förbättra kostnadseffektiviteten av behandling studerade jag om man kunde behandla flera familjer samtidigt i en Familjeviktsskola. Målgruppen var ungdomar från väntelistan på Barnöverviktsenheten Region Skåne. 90% fullföljde de fyra

behandlingstillfällena som ingick i programmet som baserades på familjeterapi. Graden av övervikt blev lägre, dock inte hos de med den allvarligaste graden av fetma (Studie 2).

- Fetma knäcker självkänslan hos tonårsflickor
Fetma under barn/ungdomsåren har en betydande påverkan på individens psykiska balans. I den tredje studien undersökte jag självkänslan hos barn och ungdomar som kommer för behandling på Barnöverviktsenheten Region Skåne. De psykologiska konsekvenserna var mest uttalade hos äldre barn, framför allt hos flickor. Studien visar att speciellt flickor över 12 års ålder med fetma har låg självvärdering. Förebyggande åtgärder måste ha högsta prioritet för att undvika negativa psykologiska konsekvenser senare i livet (Studie 3).
- Läger som behandling fungerar inte, familjen måste med på banan!
En vanligt förekommande fråga är om ökad fysisk aktivitet kan minska grad av övervikt och påverka kroppssammansättningen. 8–12 år gamla barn med fetma deltog i ett idrottsläger och därefter i ett sex månaders stödprogram i en lokal idrottsförening. Vid uppföljningen ett år efter lägret kunde jag inte se någon förändring av graden av övervikt eller kroppssammansättning jämfört

med en kontrollgrupp som inte deltagit i lägret (Studie 4).

- Bemötandet är viktigt (Familjeterapi som teknik) Behandling av fetma bör inkludera hela familjen för att optimalt utnyttja dess resurser. Att integrera familjebaserad teori med evidensbaserad medicin är betydelsefullt ur klinisk synvinkel. Den modifierade familjeterapeutiska metod som används vid Barnöverviktsenheten Region Skåne har tidigare inte beskrivits i detalj, ej heller satts in i sitt vidare teoretiska sammanhang eller konkretiserats så att metoden kan användas av andra som arbetar med fetma hos barn och ungdomar. Denna beskrivning och analys presenteras i den sista studien (Studie 5).

Slutsatser

Familjeterapi kan vara användbar vid behandling av fetma hos barn och ungdomar, både enskilt och i grupp. Behandling leder till lägre grad av övervikt, förbättrad självkänsla

och familjefunktion. Tre huvudelement som Bemötande, Språk och Process har identifierats och ett antal användbara verktyg har beskrivits så att andra behandlare kan använda familjeterapeutiska tekniker i sin behandling.

Självkänsla hos barn och ungdomar som kommer för behandling är låg, speciellt hos flickor och hos barn efter tolvårsåldern. Idrottsläger som behandlingsmetod har i jämförelse med en obehandlad kontrollgrupp inte visat sig vara ett effektivt sätt att minska överviktsgraden hos barn.

Handledare

- Tomas Sveger, MD, PhD, Avd för preventiv pediatrik, Inst för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet; huvudhandledare
- Carl-Erik Flodmark, MD, PhD, Avd för preventiv pediatrik, Inst för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
- Erwin Apitzsch, PhD, Inst för psykologi, Lunds universitet

Medarbetare

- Pirjo Birgerstam, PhD, Inst för psykologi, Lunds universitet, Sverige
- Jan Lanke, PhD, Statistiska Institutionen, Lunds universitet, Sverige
- Inge Lissau, PhD, Avd för folkhälsa, Vordingborg Kommun, Danmark
- Angelo Pietrobelli, MD, Verona universitet, Verona, Italien
- Peter Höglund, MD, PhD, Region Skånes Kompetens-Centrum för klinisk forskning, Universitetssjukhuset i Lund, Lund, Sverige

Publicerade arbeten

- **Nowicka P**, Pietrobelli A, Flodmark CE. Low intensity family therapy is useful in a clinical setting to treat obese and extremely obese children. *International Journal of Pediatric Obesity* 2007; 2: 211-7

- **Nowicka P**, Höglund P, Pietrobelli A, Lissau I, Flodmark CE. Family Weight School treatment: 1-year results in obese adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity* 2008; 3: 141-7
- **Nowicka P**, Höglund P, Birgerstam P, Lissau I, Pietrobelli A., Flodmark CE. Self-esteem in a clinical sample of morbidly obese children and adolescents. *Acta Paediatrica* 2009; 98:153-8
- **Nowicka P**, Lanke J, Pietrobelli A, Apitzsch E., Flodmark CE. Sports camp with 6 month of support from a local sports club as a treatment of childhood obesity. *Scandinavian Journal of Public Health*, in press
- **Nowicka P**, Flodmark CE. Family therapy as a model for treating childhood obesity – Useful tools for clinicians. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, in press ■

Läkemedelsrelaterade problem hos äldre

Förslag till åtgärder för att förbättra läkemedelsbehandlingen

PATRIK MIDLÖV *Distriktsläkare, Med. dr., Primärvården i Region Skåne*

ÄLDRE PERSONER, i synnerhet de som bor på äldreboenden, använder ofta många läkemedel. Samtidigt löper äldre större risk att drabbas av biverkningar och andra negativa effekter till följd av sin läkemedelsbehandling. Många läkemedelsbiverkningar, som oftast är möjliga att förebygga, leder ofta till sjukhusvård och ibland död.

Syftet med denna studie har varit att beskriva de brister som finns vid läkemedelsbehandling hos äldre samt att pröva effekten av olika åtgärder. Min utgångspunkt som allmänläkare har varit att kunna föreslå åtgärder som ska kunna påverka läkemedelsbehandlingen inom primärvården.

Doktorandprojektet har bestått av fyra delstudier som presenteras nedan.

Etisk bedömning

Samtliga delstudier är godkända av Forskningsetiska kommittén vid Lunds universitet. Samtliga berörda verksamhetschefer har godkänt att respektive verksamhetsområde deltar.

Delstudie I

Optimering av läkemedelsanvändning hos Parkinson- och epilepsipatienter på sjukhem i Skåne

Bakgrund

Patienter med Parkinsons sjukdom eller epilepsi tillhör sannolikt en grupp patienter som är överrepresenterade på sjukhem och som också är ordinerade mest läkemedel. Dessa läkemedelsbehandlingar är ofta komplicerade, läkemedlen är svåra att dosera rätt och de ger upphov till mycket biverkningar och oönskade reaktioner mellan olika läkemedel. Eftersom antalet äldre människor ständigt ökar förväntas denna typ av problem tillta i framtiden. För många patienter kan flera olika läkare vara inblandade. Läkemedel kan exempelvis ordineras av en neurolog vid sjukhus som inte sen har möjlighet att träffa patienten på det särskilda boendet. Vid ett mottagningsbesök på sjukhus kan man oftast inte ta hänsyn till de faktorer som påverkar patientens dagliga liv och därmed livskvalitet.

Syfte

Att kartlägga förekomst av läkemedelsrelaterade problem samt att undersöka effekten av läkemedelsgenomgång för äldre patienter med Parkinsons sjukdom eller epilepsi.

Metoder

Apotekare i öppenvård specialutbildades på neurologisk klinik inom läkemedelsbehandling av Parkinsons sjukdom

och epilepsi, oönskade reaktioner mellan här använda läkemedel, bevisbaserad läkemedelsbehandling m.m. Tvåhundra sextio två patienter med epilepsi eller Parkinsons sjukdom och boende på 80 äldreboenden identifierades genom brev till 110 äldreboenden i Skåne. Respektive patientansvarig läkare och patient/anhörig godkände att 262 patienter tillfrågades. Av dessa inkluderades 157 patienter i studien. Läkemedelskartläggning genomfördes vid två tillfällen med sex månaders mellanrum.

Resultat

Vi fann att 71 patienter (45%) hade minst ett läkemedel utan angiven indikation i läkarjournal, sjuksköterskedokumentation eller läkemedelslistor.

Olämpliga läkemedel för sjukhemspatienter enligt internationella kriterier (Beers) hade ordinerats till 32 (43%) av epilepsi- och 31 (37%) av Parkinsonspatienterna. Vi prövade här att ingripa med en rekommendation om läkemedelsbehandling från ett multi-disciplinärt team. Detta team bestod av neurolog, klinisk farmakolog, apotekare och primärvårdsläkare. Teamet gick igenom patienternas mediciner och om man fann det lämpligt så lämnades förslag till möjliga förändringar i läkemedelsbehandlingen. Denna intervention hade emellertid inga positiva effekter när vi

mätte utfallet som patienternas livskvalitet, Aktivitet i Dagligt Liv (ADL) eller beteendesymtom.

Delstudie II

Uppkomna fel i läkemedelsbehandling vid överföring av äldre patienter mellan olika vårdformer

Bakgrund

I öppenvården finns normalt ingen samlad bild av en enskild patients läkemedelsanvändning. Om patienten får sina läkemedel packade av apoteket är däremot kravet att alla läkemedel skall ordinerars på doskort. I slutenvården används för denna verksamhet speciellt anpassade journaler. Tanken är att dessa skall vara enhetliga för sjukhus, men så är inte alltid fallet. Vid överföring mellan vårdformer måste således journaler skrivas om och risker för små och stora överföringsfel finns. I en studie från Norge hittades för 19 av 20 patienter sammanlagt 100 överföringsfel från öppenvård/kommun till slutenvård och åter till öppenvård/kommun. Det verkar inte finnas några större skillnader mellan det norska och svenska systemet.

Syfte

Att kartlägga hur vanligt det är att det uppstår fel i läkemedelsbehandlingen p.g.a. felaktig överföring av information när patienter äldre än 65 år, som är inskrivna i den kommunala hemsjukvården, byter vårdnivå.

Metoder

Alla journaldokument med läkemedelsuppgifter (skrivna av läkare och sjuksköterskor) förda i samband med inskrivning och utskrivning från sjukhus för inkluderade patienter sammanställdes och jämfördes avseende avvikelser.

Med avvikelser avsågs enbart sådant som inte var föranlett av ordinerade ändringar i behandlingen. Detta gjordes på patienter 65 år eller äldre, boende på äldreboende eller i eget boende med hemsjukvård i Landskrona kommun, och som blev inskrivna eller utskrivna från, medicinklinik vid lasarettet i Landskrona eller vid Universitetssjukhuset i Lund.

Studieupplägg

En eller ett par gånger per månad kontaktades äldreboendet och aktuella patienter som återkommit från sjukhusvistelsen inventerades. Aktuella patienter (eller anhörig) informerades muntligt och skriftligt och gav muntligt eller skrift-

ligt sitt samtycke. Läkemedelsjournaler i anslutning till inskrivning och utskrivning samlades in. Motsvarande journaler från slutenvården införskaffades också.

Fel i överföring vad gäller läkemedels dosering, intervall, sort etc. dokumenterades.

Resultat

Ungefär 19 % av läkemedelsinformationen överfördes felaktigt. Andelen fel var något högre när patienter lades in på sjukhus, 21 %, än när de skrevs ut, 17 %. Patienterna i denna studie hade i genomsnitt mer än 10 läkemedel.

Delstudie III

Förskrivning av bensodiazepiner och neuroleptika till äldre patienter före och efter särskilt utbildningsprogram riktat till allmänläkare

Bakgrund

Risken för läkemedelsinteraktioner, dvs. att läkemedel kolliderar med varandras effekter ökar med ökad ålder och med antalet använda läkemedel. I Sverige fick primärvårds-läkare tidigare större delen av sin information om läkemedelsbehandling från läkemedelsindustrin. När läkemedelskostnaderna har ökat så har krav på producentobunden

läkemedelsfortbildning rests från sjukvårdshuvudmännen.

Bensodiazepiner är beroendeframkallande läkemedel som används i hög grad vid behandling av äldre. Bensodiazepiner har många biverkningar på centrala nervsystemet såsom trötthet, minnesbesvär och förvirring. Äldre är särskilt känsliga för dessa biverkningar.

Neuroleptika används ofta för att behandla beteendesyntom hos dementa. Det är en grupp läkemedel som egentligen är framtagna för att behandla psykosjukdomar såsom schizofreni. Dessa läkemedel är förknippade med många biverkningar t.ex. parkinsonsymtom och s.k. antikolinerga biverkningar som t.ex. förvirring, hjärtklappning, förstoppning, vattenkastningsbesvär och synstörningar. Neuroleptika kan dessutom leda till blodtrycksfall vilket ytterligare ökar risken för konfusion.

Syfte

Att utvärdera om oberoende läkemedelsfortbildning till distriktsläkare kan förändra förskrivningsmönstret vad gäller läkemedel till äldre. Utvärderingen innefattar bensodiazepiner och neuroleptika, läkemedel som är särskilt förknippade med mycket biverkningar hos äldre.

Metoder

Samtliga 41 vårdcentraler, läkarmottagningar eller motsvarande, i Region Skånes nordöstra och mellersta distrikt erbjöds fortbildning i form av läkare och apotekare som kommer till vårdcentralen och håller i en deltagaraktiv fortbildning angående läkemedelsbehandling som kan orsaka konfusion hos äldre. Av de som tackade ja till erbjudandet hölls utbildning med ca hälften av vårdcentralerna medan den andra halvan utgjorde en kontrollgrupp. Samma vårdcentral besöktes om möjligt vid 2 tillfällen.

Läkemedelsförskrivning avseende neuroleptika och bensodiazepiner till personer ≥ 65 år samt för patienter ≥ 75 år från deltagande vårdcentraler dokumenterades via apotekets register.

Resultat

Förskrivning av bensodiazepiner totalt såväl som av långverkande bensodiazepiner sjönk signifikant i den aktivt utbildade gruppen men inte i kontrollgruppen. För neuroleptika sågs inga signifikanta förändringar i någondera grupp. Utvärderingsenkäten visade att fortbildningen överallt var mycket uppskattad.

Delstudie IV

Läkemedelsberättelse minskar risken för överföringsfel när äldre skrivs ut från sjukhus

Bakgrund

Det är vanligt med fel vid läkemedelsbehandling när äldre byter vårdform, se delstudie II.

Syfte

Undersöka om felmedicinering vid överföring från sjukhus till boende med kommunal hjälp minskas med Läkemedelsberättelse.

Metod

Vi införde läkemedelsberättelse på tre kliniker vid USiL. Därefter jämförde vi antalet fel vid läkemedelsbehandling vid byte av vårdform på dessa kliniker med hur situationen var på samma kliniker innan läkemedelsberättelsen infördes. Bedömningen av fel gjordes på samma sätt som i delstudie II. Läkemedelsberättelse är en del av den utskrivningsinformation som ska ges till patienten, sjuksköterska inom hemsjukvården samt till patientens familjeläkare. Läkemedelsberättelsen är ett strukturerat sätt att beskriva vilka läkemedel som har ändrats under sjukhusvistelsen samt varför ändringar har gjorts.

Resultat

För äldre patienter halverades antalet fel vid läkemedelsbehandling vid byte av vårdform för dem som fick läkemedelsberättelse, från 2,2 till 1,0 läkemedelsfel per patient.

Betydelse för sjukvården

I dessa olika delstudier har jag och mina kollegor påvisat att problem vid läkemedelsbehandling av äldre patienter är vanliga. Genom att kartlägga dessa problem och sedan göra förändringar kan problematiken minska. Det är dock viktigt att organisatoriska eller behandlingsmässiga förändringar noggrant utvärderas och omprövas.

En framgångsrik metod utgjordes av en producentoberoende utbildning direkt till distriktsläkare. I tider av vårdval så är det viktigt att premiera kvalitet och inte enbart kvantitet. En viktig sådan kvalitetsparameter skulle kunna vara läkemedelsbehandling av äldre patienter.

Det är påtagligt hur dålig dokumentation och kommunikation av läkemedelsbehandling mellan olika vårdgivare fungerar när patienter byter vårdform. I vår studie kunde vi visa att ungefär vart femte läkemedel blev fel varje gång patienten bytte vårdform. En viktig anledning till detta är att ansvarig läkare helt enkelt saknar information om vilka läkemedel patienten använder. Eftersom man har olika ordinationssystem i primärvård, sjukhus och kommunal

hemsjukvård så finns också risk för att man helt enkelt överfört informationen felaktigt då man skriver över det på ett nytt ordinationskort.

Efter det att jag försvarade min avhandling har vi också gjort studier som exempelvis visat att av oss föreslagna åtgärder minskar behovet av sjukvård för äldre patienter. För patienterna minskar således sjukligheten och för samhället minskar kostnaderna om man exempelvis inför användandet av läkemedelsberättelse. Nu görs detta konsekvent på USiL och på många andra sjukhus i Skåne och övriga Sverige.

Huvudhandledare:

- Peter Höglund, Docent, Institutionen för Laboratoriemedicin, Lunds universitet

Bihandledare:

- Tommy Eriksson, Docent, Institutionen för Laboratoriemedicin, Lunds universitet
- Christina Nerbrand, Docent, Primärvårdens FOUU, Malmö

Medarbetare:

- Åsa Bondesson, Apotekare, dr. med. vet., Sjukhusapoteket, USiL

- Lydia Holmdahl, Överläkare, Akutmedicin, USiL
- Anna Bergkvist, Apotekare, Sjukhusapoteket UMAS

Publicerade arbeten

- **Midlöv P**, Bondesson Å, Eriksson T, Petersson J, Minthon L, and Höglund P. Descriptive study and pharmacotherapeutic intervention in patients with epilepsy or Parkinson's disease at nursing homes in southern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 903-910
- **Midlöv P**, Bergkvist A, Bondesson Å, Eriksson T, and Höglund P. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci* 2005; 27(2): 116-120
- **Midlöv P**, Bondesson Å, Eriksson T, Nerbrand C and Höglund P. Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and antipsychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden. *Family Practice* 2006; 23: 60-64
- **Midlöv P**, Holmdahl L, Eriksson T, Bergkvist A, Ljungberg B, Widner H, Nerbrand C, and Höglund P. Medication report reduces number of medication errors when elderly patients are discharged from hospital. *Pharm World Sci*. 2008; 30(1): 92-8 ■

Användning av levande bakterier inom intensivvård

BENGT KLARIN *Överläkare, VO Intensiv- och Perioperativ vård, USiL*

INFEKTIONER OCH BEKÄMPNING av infektioner, primära eller sådana som uppkommer under vårdtiden, är en huvuduppgift inom vården av kritiskt sjuka patienter (intensivvårdskrävande patienter). Att aktivt tillföra levande bakterier till denna patientkategori kan uppfattas som kontraproduktivt och rent av farligt. Eller så är det tvärtom, vilket kommer att framgå.

De bakterier som lever i mag-tarmkanalen ändras snabbt vid svår sjukdom. Sjukdomsalstrande bakterier (patogener), som varit nedtryckta av de normala bakterierna får möjlighet att tillväxa och blir mer aggressiva, och ökar sin förmåga att invadera värdorganismen när denna stressas och tillgången på näring blir mindre. Patogena bakterier och ned-

satt blodflöde till mag-tarmkanalen är två faktorer som bidrar till försämrad funktion i tarmslemhinnan och tarmbarriärfunktionen. Nästan alla svårt sjuka patienter får antibiotika och det medför ytterligare förskjutning av balansen i det ekologiska systemet i tarmen i felaktig riktning.

Under minst två decennier har intensivvårdspatienter fått produkter (oftast mjölkbaserade) som innehåller olika bakterier eller bakterieblandningar. Dessa produkter har marknadsförts som ”bra för magen” och varit främst riktade till en frisk allmänhet., men om de varit bra, dåliga eller rent av farliga för svårt sjuka patienter finns det inte mycket dokumentation om.

Probiotika betyder ”för livet” och är definierat av FN:s

livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) som “Live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host”. För att bakterier (och/eller svampar) skall kunna ge probiotiska effekter krävs i allmänhet att de överlever transport genom magsäck och tunntarm och kan etablera sig i tjocktarmen. Där finns den stora mängden av mag-tarmkanalens bakterier och genom bl.a. konkurrens om utrymme och näring kan tillförda icke-sjukdomsalstrande bakterier (probiotika, fr.a. bakterier) dämpa symtom och reducera risken för nya infektioner som kan utgå från tarmen. Via nedbrytningsprodukter (som t.ex. korta fettsyror) kan tarmväggens funktioner stimuleras i positiv riktning och därmed förbättra barriärfunktionen mot främmande ämnen och invasion av bakterier och stimulera immunsystemet. Probiotiska bakterier verkar genom flera mekanismer, dels via sina nedbrytningsprodukter och då krävs levande probiotika, och dels via celldelar eller arvsanlag från bakterierna, och då är det alltså inte nödvändigt att bakterierna är levande.

Lactobacillus plantarum 299 och *Lactobacillus plantarum* 299v

Det kan inte nog betonas att det inte går att som en enhet bedöma alla bakterier som anges ha probiotiska egenska-

per. Precis som andra bakterier måste varje art och/eller stam värderas efter sina egenskaper. På samma sätt som t.ex. olika blodtrycksreglerande mediciner har olika egenskaper och ges i väl utprovade doseringar, måste probiotiska bakteriers egenskaper och kliniska effekter, och de doser som behövs för att nå dessa önskade effekter, undersökas hos friska och sjuka.

De två bakteriestammar som vi undersökt i intensivvårdssammanhang, *Lactobacillus plantarum* 299 och *L. plantarum* 299v, är mycket lika i sin arvs massa och i sina egenskaper, och de har ursprungligen isolerats från friska människor. En omfattande dokumentation finns och det är visat att de har förmåga att etablera sig på tarmslemhinnan i hela matsmältningskanalen genom en specifik mekanism, vilken också många sjukdomsalstrande bakterier använder sig av. Många kliniska undersökningar har gjorts, och ett par av dem på intensivvårdspatienter.

Etableringsstudie

Att *L. plantarum* 299v kan etablera sig hos friska var visat, men hur det fungerade hos antibiotikabehandlade svårt sjuka patienter var okänt. I en mindre studie inkluderades med slumpmässigt urval 17 patienter, varav 8 med aktiv behandling och 7 kontroller fullföljde studien. Patienter

med aktiv behandling fick en suspension av *L. plantarum* 299v två gånger dagligen i tillägg till sondnäring som alla fick.

Vävnadsprover från ändtarms-slemhinnan togs vid studiestart och sedan två gånger per vecka och dessa analyserades sedan med avseende på vilka typer av bakterier som satt fast på slemhinnan.

I provet från studiestarten identifierades *L. plantarum* 299v hos 4 av de 7 kontrollpatienterna men inte hos någon av patienterna som sedan fick aktiv behandling. Alla följande prover från kontrollgruppen var negativa, medan 3 av 8 i den aktiva gruppen visade på positiva odlingar i minst ett prov. Vi fann även en minskning av möjliga sjukdomsalstrande bakterier i behandlingsgruppen men en ökning hos kontrollerna. Lactobaciller ökade i behandlingsgruppen och sjönk i kontrollgruppen.

Frekvensen av patienter där vi såg en vidhäftning på slemhinnan och etablering av *L. plantarum* 299v är likvärdig med den som man fann för friska frivilliga patienter utan antibiotika. Ökningen av lactobaciller var förväntad och minskningen av enterobacteriacæ visar på att den tillförda probiotikan förbättrade floran så att bakterier som kan vara sjukdomsalstrande minskade, medan de senare ökade i kontrollgruppen. De kontrollpatienter som var positiva

från början bedömdes ha använt Pro Viva-produkter där *L. plantarum* 299v ingår som probiotika. Daglig tillförsel är nödvändig.

Lactobacillus plantarum* 299v reducerar kolonisering med *Clostridium difficile

Clostridium difficile är en tarmbakterie vilken förekommer hos 3–5 % av symptomfria vuxna, men som vid rubbningar i tarmfloran eller då man smittas primärt kan ge upphov till allt från lindrig diarré till livshotande inflammationer i tarmen. Denna bakterie är mycket smittsam och bakterien bildar sporer som är mycket svåra att bli av med. Det är stor risk för spridning genom personal eller medpatienter. Drabbade patienter har nästan alla fått någon form av antibiotika, vilket ändrar tarmfloran och gynnar uppkomsten av *C. difficile* associerad sjukdom.

I studie två, vilken genomfördes på fem intensivvårdsavdelningar, fick hälften av patienterna en havrebaserad lösning innehållande *L. plantarum* 299v och de andra endast havrelösningen. Prover för analys av *C. difficile* togs vid undersökningens början och sedan två gånger per vecka.

I den grupp som fick *L. plantarum* 299v kunde inga fall av *C. difficile* påvisas, men av patienterna i den andra grup-

pen identifierades *C. difficile* hos 19 %. Skillnaden är signifikant men materialet litet (44 patienter fullföljde enligt undersökningsprotokollet).

Hos tretton patienter som behandlades på Intensivvårdsavdelningen (IVA) i Lund gjorde vi vid inkomst och efter ett par dagar undersökningar som testar tarmens barriärförmåga. Vid nedsatt barriärfunktion kan bl.a. hela eller delar av bakterier ta sig från tarmen in i kroppen och orsaka blodförgiftning och andra infektiösa och inflammatoriska reaktioner. De patienter som fått *L. plantarum* 299v förbättrades alla eller behöll sina normala värden, medan värdena för hälften av kontrollpatienterna hade försämrats vid den andra undersökningen.

***Lactobacillus plantarum* 299 reducerar sjukdomsalstrande bakterier i svalget hos respiratorpatienter**

Hos svårt sjuka patienter försämras vanligen andningsfunktionen, och då behövs stöd från en respirator som blåser in syrgasberikad luft, oftast genom ett plaströr ("tub") vilket går ner i luftröret (trachea). På tuben finns en liten ballong som blåses upp för att täta mot trachea så att den inblåsta gasen kommer ut i lungorna och inte läcker tillbaka vid sidan om tuben. Trots detta kan slem (som vid svår sjukdom vanligen innehåller sjukdomsalstrande bakterier) från sval-

get komma ner i lungorna och orsaka lunginflammation. Sådan lunginflammation (ventilator-associated pneumonia - VAP) är en relativt vanlig komplikation till respiratorbehandling. Munhygien hos dessa svårt sjuka patienter sköts av vårdpersonal. Bakteriefloren ändras snabbt så att bakterietyper som vanligtvis förekommer i tjocktarmen påträffas i mun och svalg. Genom att flera gånger dagligen rengöra munhålan minskas mängden bakterier och därmed risken för VAP. Klorhexidinlösning har vid sådana munhygieniska åtgärder visats kunna minska risken för VAP. Klorhexidins effekt på de mera farliga bakterierna är dock inte så bra och en del upplever obehag i munnen när det används.

L. plantarum 299 och *L. plantarum* 299v har förmåga att fastna på slemhinnan i hela mag-tarmkanalen, så även i svalget. Dessa bakterier minskar möjligheten för sjukdomsalstrande bakterier att etablera sig genom att konkurrera om näring och plats på slemhinnor och genom nedbrytningsprodukter försämma tillväxtförhållandena. I en tredje studie jämfördes den vanliga munvårdsproceduren med klorhexidin med samma åtgärder men avslutningssteget var en pensling av munslemhinnan med en suspension av *L. plantarum* 299. Odlingar för analys av bakterier togs vid start och sedan enligt ett uppgjort schema.

I gruppen som gavs den probiotiska behandlingsvarianten hittades i svalgodlingar inga nyttillkomna bakterier hos 15 av 23 patienter (65 %) jämfört med endast 8 av 21 (38 %) i andra gruppen. Skillnaden är inte statistiskt signifikant.

Odlingsresultat från luftvägssekret visade en mindre skillnad, även om tendensen var i samma riktning. Materialet var för litet för att kunna bedöma frekvensen av VAP. Den vanligaste orsaken till VAP är infekterat sekret som kommer ner i lungorna och färre sjukdomsalstrande bakterier i svalgsekret innebär färre fall av VAP, men vi behöver en större undersökning för att kunna föra detta i bevis. En sådan utvidgad studie är planerad att börja hösten 2009.

Säkerhet vid användning av *L. plantarum* 299 och *L. plantarum* 299v

Att använda levande bakterier på våra mest sjuka patienter får inte vara farligt och infektioner med laktobaciller är sällsynta vare sig de är probiotiska eller inte. Vi fann inga fall av infektion som orsakades av de använda bakterierna. För att undersöka inverkan av använda antibiotika och andra mag-tarmbakterier undersöktes känsligheten för alla använda intensivvårdsantibiotika hos grundstammarna av *L. plantarum* 299 och *L. plantarum* 299v och på ett stort antal stammar av *L. plantarum* 299v som isolerats från studiepa-

tienter i de två första studierna. För ampicillin (ett antibiotikum) fann vi en tendens till minskad känslighet hos flera av de återfunna bakteriestammarna, men i övrigt inga säkra förändringar i antibiotika-känsligheten hos bakterierna trots användning av bredspektrumantibiotika (antibiotika som slår ut många typer av bakterier) under i flera fall avsevärd tid.

Sammanfattning

De probiotiska stammar av bakterier som vi undersökt är säkra att använda även till svårt sjuka patienter. Vi ser ingen säker ändring i antibiotika-känsligheten hos bakterierna vilket bekräftar att *Lactobacillus plantarum*-stammar är stabila i sin arvs massa och inte tar upp arvsanlag som gynnar utvecklingen av motståndskraften mot antibiotika. Bakterierna kan etablera sig i samma utsträckning hos antibiotikabehandlade IVA-patienter som hos friska. *L. plantarum* 299v minskar kolonisering med *C. difficile*. *L. plantarum* 299 minskar förekomst att sjukdomsalstrande bakterier hos intuberade respiratorbehandlade patienter.

Två nya studier kommer att starta inom det närmaste året: En utvidgad munvårdstudie på fyra intensivvårdsavdelningar och en större studie med *L. plantarum* 299 och *L. plantarum* 299v för att få säkrare underlag för att dessa pro-

biotika hämmar koloniseringen med *C. difficile*.

Huvudhandledare

- Bengt Jeppsson, professor, Kirurgiska kliniken, UMAS

Bihandledare

- Anders Larsson, professor, Anestesi och Intensivvårds-kliniken, Akademiska sjukhuset Uppsala

Medarbetare

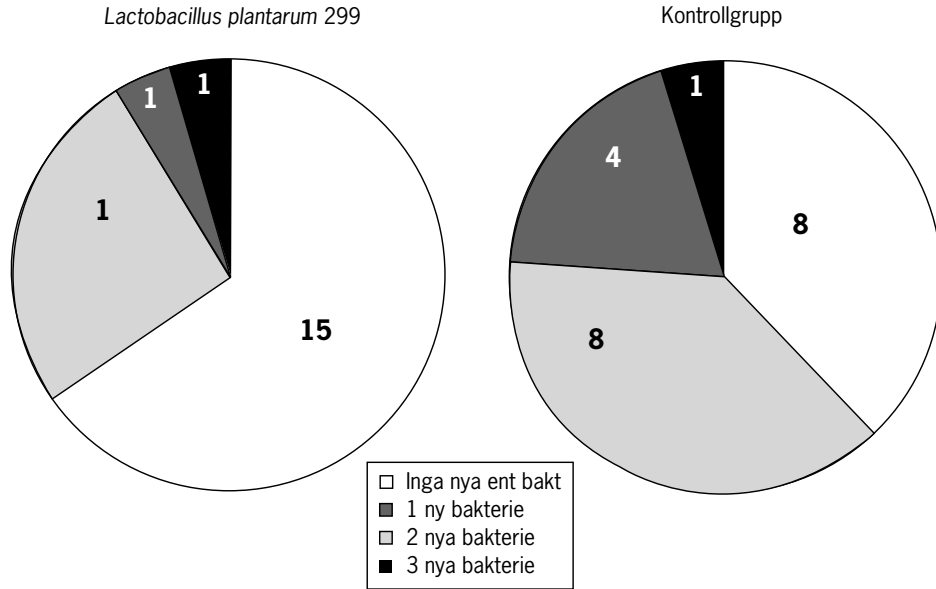
- Anne Adolffson, forskningssjuksköterska, vo Intensiv- och Perioperativ vård, USiL
- Marie-Louise Johansson-Hagslätt, tidigare forsknings- chef, Probi AB, Ideon, Lund
- Göran Molin, professor, Industriell näringslära och livs- medelskemi, Lunds universitet
- Marlene Wullt, överläkare, Infektionskliniken, UMAS
- Ingrid Palmquist, forskningssjuksköterska, Kirurgiska kliniken, UMAS
- Anna Berggren, senior forskare, Probi AB, Ideon, Lund

Publicerade arbeten

- **Klarin B**, Johansson ML, Molin G, Larsson A and Jepps- son B. Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Critical Care* 2005; 9: R285-R293
- **Klarin B**, Wullt M, Palmquist I, Molin G, Larsson A, Jeppsson B.. *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colo- nisation of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 1096-1102
- **Klarin B**, Molin G, Jeppsson B, Larsson A.. Use of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299 to reduce pathoge- nic bacteria in the oropharynx of intubated patients: a randomised controlled open pilot study. *Critical Care* 2008; 12:R136
- **Bengt Klarin**, Doktorsavhandling
Using Probiotics in Intensive Care with Special Reference to *Lactobacillus plantarum* 299 and 299v
Lund University, Faculty of Medicine Doctoral Dissertation Series 2008: 91 ISSN 1652-8220 ISBN 978- 91-86059-44-6 ■

Jämförande undersökning mellan suspension av *Lactobacillus plantarum* 299 och klorhexidininlösning använt för munhygien och profylax mot ventilator associerad pneumoni hos intuberade intensivvårdspatienter

Svalgodlingar



Figur. Antal och fördelning av patienter med 0, 1, 2 respektive 3 nytillkomna sjukdomsalstrande mag-tarmbakterier.

Vi fann att antalet patienter som inte drabbades av nya bakterier var dubbelt så många i behandlingsgruppen som i kontrollgruppen.

Vilken effekt har information och stöd till närstående inom demensvården

SIGNE ANDRÉN *Leg. sjuksköterska, Dr. med. vet., Institutionen Hälsa, vård och samhälle, Lunds universitet
Geriatriskt utvecklingscentrum, UMAS*

Bakgrund

Personer med en demenssjukdom får ofta funktionsnedsättningar och blir då beroende av omfattande hjälp från andra. Våra projekt syftar till att förstå och att analysera effekter av ett strukturerat stöd för både närstående och demensdrabbade. Vi tittar på sjukvårdsutnyttjande och kvarboende för patienten samt hälsoaspekter för den närstående, vilka är effektmått som kan förväntas påverka sjukvårdens kostnader och resurser. Dessutom kan stödet minska börda och belastning för närståendes till personer med demenssjukdom.

En stor andel av den äldre befolkningen drabbas av och lever med demenssjukdom och de svarar för omfattande

vård och omsorgskostnader. Demens är ett samlingsnamn och en diagnos för en rad symtom som orsakas av hjärnskada. Det kan yttra sig på olika sätt beroende på vilka delar av hjärnan som drabbas. Vanligen försämras minnet och förmågan att planera och genomföra vardagliga sysslor. Språk, tidsuppfattning och orienteringsförmåga är andra s.k. intellektuella (kognitiva) förmågor som påverkas negativt. Även oro, nedstämdhet och beteendeförändringar kan tillhöra sjukdomsbilden. Symtomen leder till att personer med demenssjukdom har svårt att klara sin tillvaro utan stöd från närstående och vårdpersonal.

Demenssjukdomarna tillhör de stora folksjukdomarna. Omkring 150 000 personer lider av någon form av demens

i Sverige idag, och 25 000 nya patienter tillkommer varje år. Den demografiska utvecklingen med en ökande andel äldre, främst de allra äldsta, medför att antalet personer med demenssjukdomar ökar. Samhällets kostnader beräknas i Sverige till drygt 50 miljarder kronor årligen. Till detta kommer närståendes insatser och inkomstbortfall. Ofta är det när den närstående sviktat som akuta sjukhusinläggningar och vårdbehov aktualiseras. Dessutom är det visat att även den närstående drabbas av ökad sjuklighet och ökat vårdbehov. Så gott som samtliga kommuner i landet erbjuder stöd i form av avlastning för närstående genom korttidsboende, dagverksamhet och avlösning i hemmet. Begreppet stöd kan även innefatta bemötande av den sjuke, information, råd och undervisning. På det här området återstår mycket att göra.

Vård av äldre och personer med demenssjukdom sker i allt större utsträckning i den sjukas egen privata bostad och det är de närstående som står för den största delen av omvårdnad och omsorg. Den närstående kan vara en äldre make/maka, en god vän eller barn till den sjuke som själva befinner sig mitt i livet. Det är alltså en grupp med stora inbördes olikheter.

Många studier har visat att arbetet med att ta hand om en person med demenssjukdom har negativa effekter på

den närståendes fysiska, psykologiska, emotionella och sociala liv samt ekonomi.

Den närståendes upplevelse av hur tung bördan är har visat sig ha ett starkt samband med stress och utmattning, och deras självrapporterade hälsa är sämre jämfört med andra grupper. De besöker läkare oftare och konsumerar mer läkemedel.

Om en åtgärd som innebär psykosocialt stöd till närstående för att öka anpassningsförmågan till sjukdomen och stöd i form av utökad information kan förbättra den närståendes hälsa och livstillfredsställelse, påverka den demensdrabbades symtom och förutsättningar att bo kvar i eget boende och dessutom leda till mätbara hälsoekonomiska effekter torde detta ha en väsentlig samhällsrelevans. Den vård och omsorg som ges av närstående är omfattande och närstående svarar för 70% av den hjälp som äldre i eget ordinarie boende har behov av.

Aktuella studier av närstående till personer med demenssjukdom

Studierna vid Geriatriskt Utvecklingscentrum, UMAs består av flera delstudier där vissa är avslutade och andra är pågående. Den genomgående frågeställningen är att undersöka hur närstående till personer med demenssjukdom mår och

skapa förutsättningar för så lite börda som möjligt och god tillfredsställelse. Vi studerar närstående till personer med diagnostiserad demenssjukdom som dels bor i det egna hemmet, och dels då de vårdas på särskilt boende. Våra studier innefattar strukturerade enkäter och skattningar av olika slag.

Utveckling av en åtgärdsmodell

I tidigare studier har man förvisso funnit effekter av åtgärdsprogram men resultaten har inte varit entydiga. Studierna har ofta haft få deltagare och ibland har patienterna inte haft en demensdiagnos som är ställd på ett adekvat sätt. Det behövs därför fler åtgärdsstudier inom omvårdnadsforskningen.

Genom ett anslag från Region Skåne kunde vi börja utveckla en modell för psykosociala åtgärder riktade till närstående till personer med demenssjukdom och därefter undersöka hur detta påverkade börda, tillfredsställelse och subjektiv hälsa för den närstående i omsorgen.

Tillvägagångssätt

I samarbete med två stadsdelar i Malmö valde vi ut deltagare från ett register för hemtjänstinsatser. Brev sändes ut till samtliga personer som hade någon form av social hem-

tjänst, med en förfrågan om de önskade delta. De demenspatienter som önskade delta och hade en närstående fick hembesök av en sjuksköterska som undersökte patientens intellektuella förmågor. Vi undersökte 1656 patienter. Patienter med minnesproblem erbjöds läkarundersökning i hemmet, vilket 559 personer accepterade. Av dessa erhöll 378 personer diagnosen demenssjukdom. Samtliga deltagare undersöktes av en specialistläkare i geriatrik och diagnosen ställdes enligt vedertagna kriterier. I deltagargruppen fann vi ganska många med en långt framskriden demenssjukdom och som sökt ett flertal gånger på vårdcentralen men för helt andra symtom.

Studien omfattar 153 närstående till personer med demenssjukdom och som genomgått ett åtgärdsprogram. Gruppen har jämförts med en lika stor grupp närstående som inte har fått detta stöd. Skattningar gjordes av demenssjukdomens svårighetsgrad och av närståendes subjektiva hälsa, börda, belastning och tillfredsställelse.

Skattningen genomfördes innan undervisning och stöd sattes in och efter sex, tolv månader upp till fem år. I Skandinavien är detta den första longitudinella åtgärdsstudien för närstående till personer med demenssjukdom.

Åtgärden genomfördes under fem veckor genom föreläsningar om de vanligaste demenssjukdomarna,

depression, konfusion, samhällets möjligheter till hjälp och avlösning, om bemötande av personer med demenssjukdom samt om att ta hand om sig själv som närstående.

- Vecka 1 Presentation
 - Genomgång av program – TystnadslöfteUndervisning av de vanligaste demenssjukdomarna, följt av identifiering och diskussion av problem och svårigheter som närstående upplevt
- Vecka 2 Depression och konfusion
 - Utredning vid demenssjukdom
- Vecka 3 Samhällets hjälpmöjligheter
 - Planering inför framtiden
- Vecka 4 Förhållningssätt och bemötande vid demenssjukdom
 - Positiva attityder
- Vecka 5 Förhållningssätt och bemötande
 - Utveckla nya färdigheter

Närstående har också haft möjlighet att fortsätta i en sam-

talsgrupp med kurator under tre månader. Den metod som använts är ett jagstödande förhållningssätt enligt Bellak och medarbetare. Huvudsyftet med det jagstödande förhållningssättet är att stödja på ett sådant sätt att självkänslan och egenvärdet bibehålls.

Resultat

Det visade sig att skillnaden mellan grupperna var påtaglig och statistiskt säkerställd. Bördan varierade i förhållande till relationen mellan den närstående och personen med demenssjukdom samt kön. Make/maka visade högre börda än vuxna barn och kvinnor hade betydligt högre börda än män. Närstående utförde en mycket stor del av omsorgen i hemmet i förhållande till den hjälp som samhället bidrog med. De allra flesta, 90 %, uttryckte någon form av tillfredsställelse. Resultaten visar att börda och tillfredsställelse kan påverkas av åtgärder. Minskning av den totala bördan noterades vid sex månader och dessa skillnader kvarstod vid tolv månader jämfört med kontrollgruppen. Medan upplevelse av besvikelse var oförändrad i åtgärdgruppen, så ökade den från 30 % till 48 % av närstående i kontrollgruppen. Ytterligare en faktor som har betydelse för förbättringen är att åtgärderna kommer tidigt i demensutvecklingen. Vår åtgärd påverkade också tiden fram till inflyttning till

vårdboende i positiv riktning. Personer med demenssjukdom vars närstående var barn kunde bo hemma sex månader längre jämfört med kontrollgruppen. Många närstående understryker vikten av att de själva fått mer kunskap och att de själva ändrat sitt förhållningssätt och minskat på sin egen kravnivå och dåliga samvete.

Röster från närstående

- tänk så mycket hjälp som finns att få, bara man vet om det
- jag vet inte hur jag skulle ha klarat mig utan utbildningen
- det känns så bra att veta att man har någon som man kan ringa till

Betonas bör att vi fick mycket beröm för vår tillgänglighet. Vi gav alltid svar på telefonmeddelande samma dag som frågan inkommit. För närstående som ger omsorg betyder det oerhört mycket att det finns någon att ringa när oron, maktlösheten och skuld känslorna ständigt finns med i vardagen. Med kunskap och erfarenhet kan vi ge information och samtidigt vara ett stöd för närstående i det långa sjukdomsförloppet.

Råd som vi gav till närstående

- Ta hand om Dig själv
- Behåll vänner och intressen utanför hemmet
- Ta reda på vilka resurser som är tillgängliga
- Att be om hjälp är inte svagt
- Du har Dina rättigheter – sätt gränser
- Tag ett regelbundet avbrott – det är inte själviskt
- Lägg märke till Dina stressymtom
- Var realistisk
- Ge Dig själv beröm – inte skuld
- Fokusera på det som Du gjort väl

Fortsatta analyser

I kommande studier kommer vi att undersöka om den uppsökande verksamheten varit kostnadseffektiv. Den demenssjukes funktionsnedsättning och demensgrad under sjukdomsförloppet kommer också att redovisas i kommande studier.

Betydelse

Sammanfattningsvis ger den forskning vi utför ökad kunskap om hur närstående till personer med demenssjukdom mår och hur de kan påverkas av information och stöd.

Vidare kan vår forskning ge kunskap om hur personen med demenssjukdom påverkas. Åtgärdsstudien är unik i sin storlek, tidsperspektiv och breda kliniska förankring. Vad vi hittills har visat är att närstående till personer med demenssjukdom kan påverkas på ett positivt sätt med psykosociala åtgärder. Projektet har bedrivits i samarbete mellan Region Skåne och Malmö stad.

Kunskapen från vår forskning har redan lett till en praktisk tillämpning inom omsorgen genom att vi har bildat ett nationellt nätverk för demenssjuksköterskor. För att arbeta framgångsrikt inom det svåra och komplexa demensområdet behövs så mycket specifik kunskap. Målet för nätverket är att kunna sprida information om nya rön, metoder och forskning samt stimulera till diskussioner och vidareutveckling inom demensområdet. Det andra seminariet inom det nationella nätverket anordnas under hösten 2009 i Malmö.

Det undervisningsmaterial som tagits fram för åtgärdsstudien finns nu tillgängligt för samtliga demenssjuksköterskor i nätverket. Seminariedagar anordnas för genomgång av materialet. Många kommuner i Skåne använder redan materialet och användarna har redan gett positiv återkoppling.

Det är av stor betydelse att personer med minnesproblem utreds tidigt i sjukdomsförloppet. Närstående som får delta i informationsträffar och får stöd kring det vardagliga arbetet i hemmet klarar situationen bättre än de som inte får denna möjlighet. Hur Region Skåne och kommunerna kan stödja de närstående får en avgörande betydelse för hur man kommer att klara äldreomsorgen i framtiden. När den närstående känner sig väl informerad och trygg minskar förmodligen inläggning av den sjuke i akutsjukvården.

Handledare

Sölve Elmståhl, överläkare, professor, Institutionen Hälsa, vård och samhälle, Lunds universitet, Geriatriskt utvecklingscentrum, UMAS

Medarbetare Region Skåne

- Carin Skoog, vårdlärare, UMAS
- Beth Dahlrup, vårdutvecklare, UMAS
- Gunilla Jönsson, leg. sjuksköterska, UMAS
- Christa Berglund, leg. sjuksköterska, UMAS
- Vera Denvall, neuropsykolog, UMAS
- Ann Bonli, kurator, UMAS
- Birthe Bäckström, kurator, UMAS
- Mona Lindbäck, kurator, UMAS
- Camilla Taslaman, leg. sjuksköterska, UMAS
- Margareta Nilsson, läkare, UMAS
- Lena Sjöström, läkare, UMAS
- Torsten Jönsson, psykolog, UMAS
- Madeleine Nilsson, medicinsk sekreterare, UMAS
- Gunilla Persson, sekreterare, UMAS

Medarbetare SDF V. Innerstaden, Malmö

- Anita Olsson, demenssjuksköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö
- Irmelin Haggård, distriktssköterska, SDF Innerstaden, Malmö
- Anneli Hast, distriktssköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö
- Elisabeth Hörten, distriktssköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö
- Ann-Louise Marveús, distriktssköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö
- Kerstin Nilsson, distriktssköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö
- Ann-Christin Olsson, distriktssköterska, SDF V. Innerstaden, Malmö

Publicerade arbeten

- **Andrén S**, Elmståhl S. Former family carers' subjective experiences of burden. A comparison between group living and nursing home environments in one municipality in Sweden. *Dementia* 2002; 1(2): 241-54
- **Andrén S**, Elmståhl S. Relationships between income, subjective health and caregiver burden in caregivers of people with dementia in group living care: a cross-sectional community-based study. *Int J Nurs Stud* 2007; Mar 44(3): 435-46
- Andrén S, Elmståhl S, The relationship between caregiver burden, caregivers' perceived health and their sense of coherence in caring for elders with dementia. *J Clin Nurs* 2008; Mar 17(6):790-9
- **Andrén S**, Elmståhl S. Family caregivers' subjective experiences of satisfaction in dementia care: aspects of burden, subjective health and sense of coherence. *Scand J Caring Sci* 2005; Jun 19(2): 157-68
- **Andrén S**, Elmståhl S. Psychosocial intervention for family caregivers of people with dementia reduces caregiver's burden: development and effect after 6 and 12 months. *Scand J Caring Sci* 2008; 22(1): 98-109
- **Andrén S**, Elmståhl S. Effective psychosocial intervention for family caregivers lengthens time elapse before nursing home placement of individuals with dementia: a five-year follow-up study. *Int Psychogeriatrics* 2008; 20(6): 1177-1192 ■

Lungmekanik under åldrande och vid akut lungskada

Studier baserade på sinusoidal flödesreglering

ULRIKA BITZÉN *Avdelningsläkare, Klinisk Fysiologi, Bild- och funktionsdiagnostiskt centrum, USiL*

AVHANDLINGEN HAR FOKUS på lungornas mekaniska egenskaper, dels hos friska personer studerade i ett lunglaboratorium och dels vid akut lungskada i samband med respiratorbehandling. Med lungmekanik avses lungvävnadens elastiska egenskaper och luftvägarnas flödesmotstånd.

Kunskap om lungmekanik är inom intensivvården av intresse för att skraddarsy respiratorbehandling och används i lunglaboratoriet för diagnostik och utvärdering av patienter med olika typer av lungsjukdom.

Studierna är baserade på sinusoidal flödesreglering. Detta betyder att luftflödet under registreringen moduleras så att flödeshastigheten över tiden varierar på ett sinusvågs-

format sätt.

Lungmekanik i samband med respiratorbehandling

Bakgrund

Akut lungskada (ALI=Acute Lung Injury, ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome) kan uppträda i samband med infektioner, trauman, inandning av främmande material, kemiska lunginflammationer, bukspottkörtelinflammation m.m. och kräver ofta respiratorbehandling. I tidiga stadier av ALI/ARDS har lungorna, pga. inflammation och svullnad, en ökad benägenhet att falla samman. Om respiratorn är inställd så att lungdelar under varje utandning faller ihop

och sedan vid inandningen expanderar igen förvärras lungskadan. Detta kan förhindras genom att låta respiratorn bibehålla ett positivt tryck i luftvägarna efter varje utandning. Om detta tryck sätts för högt finns dock risken att lungan efter den påföljande inandningen övertänjs, vilket även det kan förvärra lungskadan. För individuell optimering av respiratorinställningarna är kunskap om patientens lungmekaniska egenskaper därför av stort värde. Om ALI/ARDS inte hävs i tidigt skede sker en bindvävsomvandling med stela, dåligt fungerande lungor som följd. Dödligheten är då mycket hög.

Elastiska strukturer i lungan gör att lungan strävar efter att dra ihop sig. Detta skapar ett s.k. elastiskt återfjädringstryck i lungan. En kurva som avspeglar detta elastiska återfjädringstryck mot lungvolym kallas tryckvolymkurva. Vid ALI/ARDS påverkas tryckvolymkurvan inte bara av lungvävnadens elastiska egenskaper utan även av att lungdelar faller samman och återexpanderar.

Sedan tidigare har man, med hjälp av en dator som kan styra respiratorn, kunnat studera tryckvolymkurvor under inandning utan att behöva koppla patienten ur respiratorn. Tekniker för att studera tryckvolymkurvor under utandning, har dock varit tidskrävande och bl.a. därför inte tillämpats inom sjukvården i någon nämnvärd omfattning annat än i forskningssyfte. I avsaknad av kunskap om det

mekaniska förloppet under hela andningscykeln, dvs. under både in- och utandning, har informationen varit svårtolkad. Det råder oenighet om hur informationen skall användas för optimering av respiratorns inställning.

Enstaka tryckvolymkurvor har visat sig ge otillräcklig information. Multipla tryckvolymkurvor registrerade från olika trycknivåer ger säkrare information om kollaps och återexpansion. Teknik för registrering och analys av tryckvolymkurvor under både in- och utandning har dock saknats.

Metodutveckling

I avhandlingens delarbete 1 utvecklades en automatiserad metod för registrering och analys av lungornas mekaniska egenskaper under hela andningscykeln, dvs. under både in- och påföljande utandning. Metoden för registrering av sådana tryckvolymloopar baseras på luftflödesmodulering samt matematisk modellering och analys.

Hos friska grisar visades att dessa s.k. dynamiska tryckvolymloopar, registrerade under flöde, ger väsentligen samma information som betydligt mer tidskrävande registrering av statiska kurvor, som mäts efter upprepade avbrott i flödet.

Resultat hos grisar med experimentell lungskada

I delarbete 2 vidareutvecklades metoden för automatiserad registrering av multipla dynamiska tryckvolymloopar från olika trycknivåer. Hos grisar med experimentell ALI/ARDS visades att sådana kurvor, liksom studier av tryckvolymkurvornas skillnad mellan in- och utandning (hysteres), ger god upplysning om lungornas benägenhet att falla samman (Fig. 1).

Lungmekanik i lunglaboratoriet

Bakgrund

Undersökningar av lungornas mekaniska egenskaper ger värdefull information utöver vad som erhålls vid en vanlig enkel lungfunktionsundersökning, s.k. spirometri, och kan ha stor betydelse vid diagnostiken av lungsjukdomar. Vid olika typer av lungsjukdomar påverkas lungvävnadens elastiska egenskaper och luftvägarnas flödesmotstånd på olika sätt och i olika grad. Lungvävnadens elastiska egenskaper avspeglas av den s.k. tryckvolymkurvan och luftrörens egenskaper avspeglas av flödesmotståndet relaterat till det elastiska återfjädringstrycket. Vid exempelvis folksjukdomen kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) förekommer i varierande grad destruktion av lungvävnaden, s.k. emfy-

sem, och förträngningar i luftrören. Vid lungmekanikundersökning studeras i vilken grad vardera av dessa två komponenter försämrar ventilationsförmågan. Differentiering mellan dessa komponenter kan ha stor betydelse i valet av specifik behandling.

Flera tidigare studier har visat att den elastiska återfjädringen i lungorna avtar med åldern. Det finns dock mycket begränsad information om hur och i vilken grad tånjbarhet och flödesmotstånd påverkas av åldern.

Metodutveckling

I delarbete 3 vidareutvecklades och utvärderades flödesregulatormetoden, som sedan lång tid använts inom klinisk fysiologisk diagnostik. Principer som hämtades från delarbete 1 och 2, omfattar luftflödesmodulering med matematisk analys och karakterisering av kurvor som beskriver lungvolym, tånjbarhet och flödesmotstånd i förhållande till lungans elastiska återfjädringstryck. Med den nya metoden erhålls motsvarande information med bibehållen kvalitet från betydligt färre andningsmanövrer jämfört med den tidigare använda flödesregulatormetoden, som var baserad på ”fyrcant-modulering” av flödet. Dessutom underlättar den matematiska karakteriseringen av nämnda kurvor kliniskt arbete och forskning.

Referensvärden och ålderseffekter på lungfunktionen

I delarbete 4 tillämpades ovanstående metod för studier av friska män och kvinnor, 20–65 år gamla, slumpmässigt utvalda från folkbokföringsregistret. Mera detaljerat än i tidigare studier visas hur normalt åldrande påverkar lungornas mekaniska egenskaper. Exempel på detta visas i figur 2. Dessutom visas att kvinnors lungfunktion inte skiljer sig från mäns efter normering för kroppslängd. Studien ger också referensvärden för personer av given ålder och kroppstorlek att användas i klinisk diagnostik.

Handledare

- Björn Jonson, professor, avdelningen för Klinisk Fysiologi, USiL

Övriga medarbetare

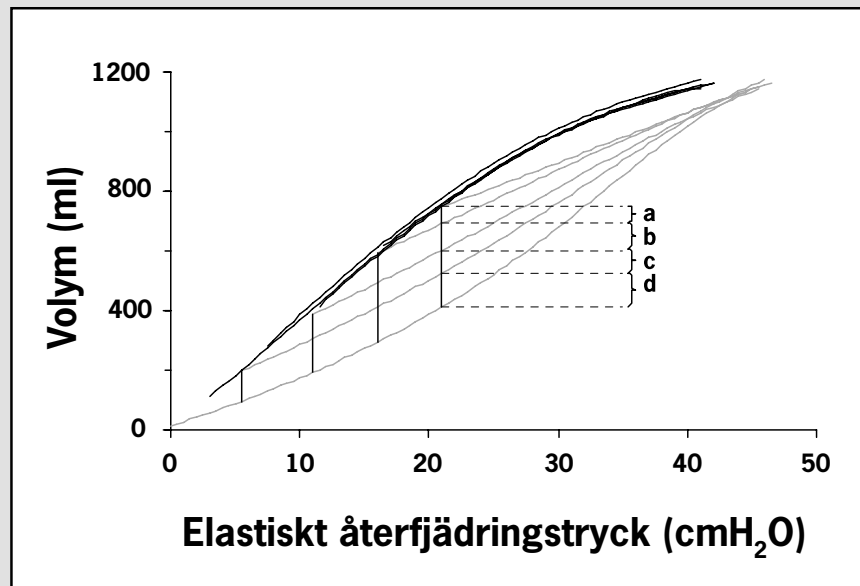
- Samtliga på Klinisk Fysiologi, USiL
- Lisbet Niklason, ingenjör
- Björn Drefelt, ingenjör
- Ingegerd Göransson, biomedicinsk analytiker

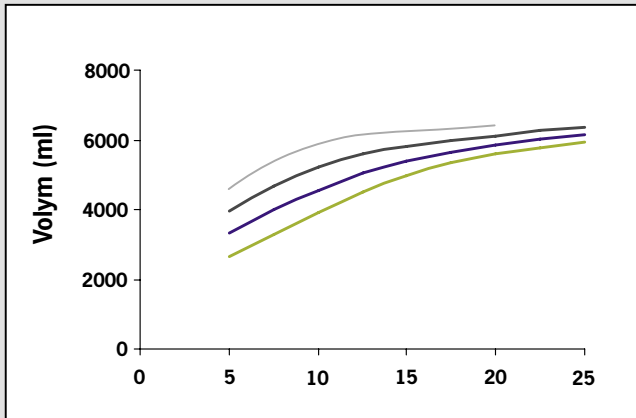
- Berit Olsson, biomedicinsk analytiker
- Elisabet Åström, biomedicinsk analytiker

Delarbeten

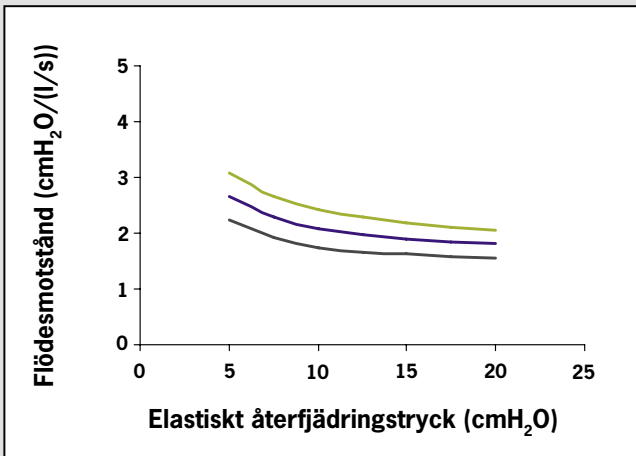
- **Bitzén U**, Drefeldt B, Niklason L, Jonson B. Dynamic elastic pressure-volume loops in healthy pigs recorded with inspiratory and expiratory sinusoidal flow modulation. Relationship to static pressure-volume loops. *Intensive Care Med* 2004; 30(3): 481-8.
- **Bitzén U**, Enoksson J, Uttman L, Niklason L, Johansson L, Jonson B. Multiple pressure-volume loops recorded with sinusoidal low flow in a porcine acute respiratory distress syndrome model. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26(2): 113-9.
- **Bitzén U**, Niklason L, Göransson I, Jonson B. Modeling of elastic and resistive lung mechanical properties studied at sinusoidal expiratory flow. Manuskript.
- **Bitzén U**, Göransson I, Niklason L, Jonson B. Age dependence of lung elastic and resistive properties in a reference population. Manuskript. ■

Figur 1. Multipla tryckvolymloopar registrerade från 20, 15, 10, 5 respektive 0 cmH₂O till c:a 50 cmH₂O hos grisar med experimentell ALI/ARDS. Grå linjer representerar inandning och svarta linjer utandning. a, b, c och d representerar den volymsförlust som orsakas av att lungdelar faller samman när den föregående utandningen fortgått till ett lägre tryck. Upp till ett tryck på ca 20 cmH₂O är inandningskurvorna väsentligen parallella, vilket indikerar att någon nämnvärd återexpansion inte sker upp till detta tryck. Över 20 cmH₂O närmar sig kurvorna varandra, som tecken på pågående återexpansion av sammanfallna lungdelar. Vid ca 40 cmH₂O går inandningskurvorna ihop, som tecken på att återexpansionen är fullständig. Ökad hysteres i tryckvolymlooparna, dvs. ett större avstånd mellan in- och utandningskurvan, avspeglar ökad tendens för sammanfallning och återexpansion av lungdelar när utandningen tillåts fortgå till ett lägre tryck.





Figur 2. Förväntad lungvolym respektive flödesmotstånd i relation till lungans elastiska återfjädringsstryck för en 20 (grön), 43 (blå) respektive 65-åring (svart). Med ökande ålder var lungans elastiska återfjädringsstryck i förhållande till lungvolymen lägre. Med ökande ålder var flödesmotståndet i förhållande till lungans elastiska återfjädringsstryck lägre, vilket betyder att luftvägarna var vidare hos äldre. I tryckvolymdiagrammet visas även en hypotetisk kurva för en 87-åring (grå). Vid mycket hög ålder kan lungans återfjädringskraft bli kritiskt låg.



Rapport från avhandling med titeln: Recent developments of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma genitalium infections in women

CARINA BJARTLING *Med dr, Specialistläkare, Kvinnokliniken, UMAS*

Bakgrund

Genitala infektioner hos kvinnan är infektioner som inte bara behöver uppmärksamhet när de behandlas utan de kan också utgöra ett hot mot kvinnans reproduktiva hälsa längre fram i livet. Många av de infektioner som drabbar kvinnans könsorgan är sexuellt överförbara. Bland de vanligaste sexuellt överförbara bakterierna finns infektioner med klamydiabakterien (*Chlamydia trachomatis*) och gonokocken (*Neisseria gonorrhoeae*).

Klamydiabakterien är den vanligaste sexuellt överförbara bakterien i världen med ca 92 miljoner nya fall/år. I Sverige diagnostiserades 42 001 fall under 2008. Komplikationer i form av äggedarinfektion, utomkveds-

havandeskap och infertilitet har stor inverkan på kvinnans reproduktiva hälsa. Medan gonorré har minskat i många delar av världen kvarstår klamydia som ett allt mer växande problem. Infektioner med klamydia är särskilt svåra att begränsa då majoriteten av infektionerna löper utan eller endast med svaga symptom. Detta för med sig att en andel av befolkningen (de som inte testats och behandlats) utgör en reservoar för spridning av klamydiabakterien.

Begränsning av spridningen av klamydiainfektioner i befolkningen är beroende av storskaliga provtagningsprogram och hälso- och sjukvårdsenheter som ger möjlighet för individen att testa sig och få behandling. Kunskap om klamydiainfektioner och dess komplikationsfrekvens är

nödvändigt för att utvärdera kostnadseffektivitet för olika provtagningsprogram.

År 2006 upptäcktes en ny genetisk variant av klamydiabakterien. Flera av de vanligaste analysmetoderna kunde inte upptäcka denna nya variant av klamydiabakterien varför den snabbt kunde sprida sig i befolkningen. Även där man använde en analysmetod som kunde upptäcka den nya genetiska varianten av klamydiabakterien var spridningen stor. En möjlig orsak till den snabba spridningen kan vara att en infektion med den nya genetiska varianten av klamydiabakterien ger mindre symptom än infektion med den vanliga klamydiabakterien.

Mykoplasma bakterien (*Mycoplasma genitalium*) upptäcktes på 1980-talet men först på senare tid har man kunnat studera denna i större sammanhang. Den har liksom klamydiabakterien visat sig vara en sjukdomsframkallande bakterie med samma typ av smittspridning och symptom. Mykoplasma bakterien är förknippad med urinvägsinfektion hos män och nedre genital infektion hos kvinnan. Ett fåtal studier har visat mykoplasma bakterien som en möjlig orsak vid äggledarinflammation och äggledarberoende infertilitet, men den vidare betydelsen vid dessa sjukdomar är fortfarande oklar.

Den högsta förekomsten av klamydia finns hos unga

sexuellt aktiva män och kvinnor under 30 år. Komplikationer som utomkvedshavandeskap och infertilitet relaterat till äggledarskada upptäcks inte förrän långt senare. Det återstår att se om mykoplasma bakterien kommer att följa samma mönster som klamydiabakterien i detta avseende.

Det övergripande syftet med denna avhandling är att utvärdera och belysa epidemiologisk utveckling, kliniska yttringar, och komplikationer vid infektioner med klamydia och mykoplasma hos kvinnan.

Delarbete 1

Mellan åren 1969 och 1996 studerade vi sammanlagt 5 233 kvinnor som fått någon av diagnoserna äggledarinflammation orsakad av gonokocker, äggledarinflammation som inte var orsakad av gonokocker eller utomkvedshavandeskap för att värdera om frekvensen av akuta äggledarinflammationer och utomkvedshavandeskap indirekt kunde spegla det epidemiologiska mönstret för klamydiabakterien innan detta var känt.

Utvecklingen av akuta äggledarinflammationer och förekomsten av gonokocker visade samma mönster under studietiden. Antalet fall av både akut äggledarinflammation och gonokocker ökade kraftigt under 1970-talet för att sedan sjunka och plana ut på en låg nivå. Äggledarinflam-

mationer orsakade av gonokocker utgjorde 21% av det totala antalet akuta äggledarinflammationer. En betydande andel av äggledarinflammationer som inte var orsakade av gonokocker kan associeras till klamydiabakterier. Från 1980 och framåt utgjorde äggledarinflammation orsakad av klamydiabakterier 25–40 % bland kvinnor under 25 år.

Utomkvedshavandeskap visade ett annat mönster med en kontinuerlig uppgång från 1970-talet fram till 1994 och sedan en nedgång. Uppgången av antalet äggledarinflammationer på 1970-talet följdes av en uppgång av antalet utomkvedshavandeskap under 1980-talet. När toppen av sjukdomsfallen med äggledarinflammation överlagrades på toppen av sjukdomsfallen med utomkvedshavandeskap visade de två kurvorna samma form och omfattade samma tidsintervall. Den största ökningen av utomkvedshavandeskap skedde bland kvinnor som var ca 20 år gamla under tidigt 1970-tal (Fig. 1).

Antalet patienter med akuta äggledarinflammationer speglade förekomsten av gonokocker och klamydiabakterier i vår befolkning. Det är troligt att den kraftiga ökningen av utomkvedshavandeskap i mitten av 1980-talet och tidigt 1990-tal berodde på den kraftiga ökningen av akuta äggledarinflammationer under 1970-talet. Antalet patienter med

akut äggledarinflammation eller utomkvedshavandeskap speglar troligen förekomsten av tidigare klamydiainfektioner och bör kunna användas för att uppskatta utbredningen av klamydiainfektioner under 1970-talet och tidigt 1980-tal innan det var möjligt att diagnostisera denna sjukdom.

Delarbete 2

Den sjukdomsframkallande process som leder till ärrbildning i äggledarna efter en infektion med klamydiabakterien är inte klarlagd. En kvardröjande latent infektion skulle kunna väcka ett immunförsvar där kroppens immunsystem reagerar mot kroppsegna strukturer. Forskning har hittills visat motstridiga resultat. Det har förslagits att en korsreaktion mellan 'humant heat shock protein 60' (h-hsp60), ett immunförsvarsprotein, och "*C. trachomatis* heat shock protein 60" (Ct-hsp60) skulle kunna initiera eller förvärra ärrbildningsprocessen i äggledaren. Syftet med detta delarbete var att, med mycket känslig analysteknik och färskfrusna vävnadsprover undersöka om arvsmassa från klamydia fanns kvar i äggledarna hos patienter med utomkvedshavandeskap som ett tecken på kvardröjande infektion, att undersöka olika antikroppar som skulle kunna vara inblandade i den sjukdomsframkallande processen vid äggledar-

skada samt särskilt undersöka om det fanns tecken till korsreaktion mellan h-hsp60 och Ct-hsp60 hos dessa patienter.

Från 55 patienter med utomkvedshavandeskap togs blodprover och vävnadsprov från äggladaren. Blodproverna jämfördes med blodprover från 55 kontroller med normal graviditet. Arvsmassa från klamydiabakterien kunde inte påvisas i något vävnadsprov från äggladarna hos patienterna med utomkvedshavandeskap. När alla patienter med utomkvedshavandeskap och deras kontroller med normal graviditet jämfördes kunde ingen enskild antikropp förutsäga utomkvedshavandeskap men när IgG-antikroppar mot klamydiabakterien och Ct-hsp60 kombinerades var detta förknippat med utomkvedshavandeskap.

Patienterna med utomkvedshavandeskap delades upp i två grupper, patienter utan tecken eller sjukhistoria talande för en tidigare äggladarinflammation eller utomkvedshavandeskap (grupp I) och patienter med sjukhistoria eller tecken på tidigare äggladarinflammation eller utomkvedshavandeskap (grupp II). Hos patienterna i grupp II fanns en högre andel av Ct-IgG och Ct-hsp60 antikroppar än hos deras kontroller. Denna skillnad fanns inte i grupp I. Det fanns heller ingen skillnad i andelen h-hsp60 mellan patienter och kontroller, varken i grupp I eller grupp II.

Antikroppar mot Ct-hsp60 var förknippade med utomkvedshavandeskap men inget samband fanns mellan anti-

kroppar mot h-hsp60 och utomkvedshavandeskap. I den här studien fann vi inget stöd för korsreaktion mellan Ct-hsp60 och humant hsp60 bland patienterna med ektopisk graviditet och ingen indikation på att kvardröjande *C. trachomatis* infektion fanns i äggladarna vid tiden för utomkvedshavandeskap.

Delarbete 3

År 2006 upptäcktes en ny genetisk variant av *C. trachomatis* (nvCT) i Sverige. Denna nya variant har bl.a. en 377 baspar lång skada i plasmidens DNA. Plasmidens funktion är till stora delar okänd men det faktum att den evolutionära utvecklingen har bibehållit plasmiden samt att plasmidlösa klamydiabakterier är extremt ovanliga och inte ger upphov till större spridning antyder en biologiskt viktig roll (Figur 2). I det här arbetet jämförde vi sexuell livsstil och kliniska manifestationer mellan nvCT infektion och infektion med wtCT hos både män och kvinnor i en högrisk population av besökare på en sexhälsomottagning. Hos kvinnor undersökte vi också uppåtstigande infektioner (äggladarinflammationer) diagnostiserade på Kvinnokliniken i Malmö.

Under studietiden testades 8 365 patienter för *C. trachomatis*. Förekomsten av *C. trachomatis* var 9,7% (8,3 % för kvinnor och 11,0% för män). Andelen nvCT av alla positiva prov utgjorde 24 %. Det var en signifikant skillnad mellan

män och kvinnor (kvinnor 28,8 %, män 20,3 %).

När patienter med nvCt och den vanliga varianten av *C. trachomatis* (wtCt) jämfördes gällande sexuell livsstil fanns ingen större skillnad. Män med nvCT infektion rökte i mindre utsträckning och uppgav i mindre utsträckning sexuella kontakter utomlands. Denna skillnad syntes inte hos kvinnorna. Det fanns ingen skillnad i symptom eller kliniska manifestationer mellan nvCT och wtCT infektion hos männen.

Kvinnor med nvCT infektion rapporterade smärtsam vattenkastning och lågt sittande buksmärta i betydligt mindre omfattning än kvinnor med wtCT infektion. Diagnosen uretrit (inflammation i urinröret) var mindre vanlig bland kvinnor med nvCT infektion än med wtCT infektion.

Hos kvinnor under 35 år var 29% av de diagnostiserade äggledarinflammationerna associerade med *C. trachomatis*. Proportionen av diagnostiserade *C. trachomatis* äggledarinflammationer av alla *C. trachomatis* positiva fall var 0,6 % och av wtCT 0,8 %.

Tio fall av *C. trachomatis* salpingiter upptäcktes under studietiden, de var alla wtCT, inget fall var nvCT. Denna skillnad var dock inte statistisk signifikant, sannolikt beroende på det låga antalet salpingiter. Det är fortfarande inte

klart om nvCT orsakar salpingit i lika stor omfattning som wtCT.

Delarbete 4

Mykoplasmabakterien är kopplad till inflammation i urinröret hos män och ger likhet med klamydiabakterien en sexuellt överförbar infektion. Sjukdomsuttrycken hos kvinnor infekterade med mykoplasmabakterien har inte dokumenterats i lika stor utsträckning. Resultat från studier gällande samband mellan livmoderhalsinflammation och mykoplasmabakterien har visat på olika resultat. Syftet med den här studien var att undersöka förekomst, sjukdomsuttryck och komplikationer hos kvinnor infekterade med mykoplasmabakterien. Bland 7 598 kvinnor var 2,1% positiva för mykoplasmabakterien och 2,6% positiva för klamydiabakterien. De testade personerna bestod av två patientgrupper, en grupp som sökte till kvinnoklinikens akutmottagning med olika gynekologiska besvär och en grupp som sökte för legalt avbrytande av graviditet. Patienternas symptom och sjukdomsuttryck jämfördes inbördes samt med kontroller som inte var infekterade med vare sig mykoplasmabakterien eller klamydiabakterien. Hos patienterna från akutmottagningen fanns ett klart samband mellan mykoplasmabakterien och livmoderhalsinflamma-

tion. Andelen äggledarinflammationer var högre hos patienter med mykoplasma-bakterien än hos kontroller men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Sjukdomsuttrycken av mykoplasma- och klamydiainfektion var likartade men förekom oftare hos patienter med klamydiainfektion. Dessa resultat antyder att mykoplasma-bakterien är en mindre aggressiv sjukdomsframkallare än klamydiabakterien. Bland kvinnor som sökte för avbrytande av graviditet fanns ett starkt samband mellan mykoplasmainfektion och komplikation i efterförloppet i form av uppåtstigande infektion i livmodern och ägglledarna.

Avhandlingens nyhetsvärde och användbarhet inom sjukvården

Avhandlingen belyser och beskriver förekomst, utbredning av och sjukdomsuttryck för två viktiga sexuellt överförbara infektioner, klamydia och mykoplasma.

Uppgifter om sjukdomars förekomst och utbredning över lång tid är ett användbart verktyg för att utvärdera relationen mellan förekomst av en sjukdomsframkallande bakterie och dess komplikationer. Vi har belyst detta för klamydiabakterien och gonokocken under en längre tid i vår befolkning. Frekvensen av äggledarinflammationer och utomkvedshavandeskap kan användas som epidemiologiska markörer för klamydiabakterien.

Kunskap om frekvensen av komplikationer är avgörande för att kunna värdera kostnadseffektiviteten för olika provtagningsstrategier. Vi har utvärderat den diagnostiserade äggledarinflammationsfrekvensen bland klamydiainficerade kvinnor och funnit att den är lägre än man tidigare antagit. Sannolikt finns här ett mörkertal, men antalet utomkvedshavandeskap kan vägas in och medverka till förbättrad uppskattning av komplikationer vid klamydiainfektion.

Kvardröjande klamydiainfektion och dess roll för ärrbildning i ägglledarna är ett mycket diskuterat problem. Vi har tillfört kunskap genom att visa att trots användande av de mest känsliga analysmetoderna har vi inte funnit några tecken på att klamydiabakterien är kvar i ägglledarna vid tidpunkten för ett utomkvedshavandeskap. Detta har betydelse för handläggningen av dessa patienter.

Avhandlingen har visat att infektion utan symptom är ännu vanligare vid infektion med nvCT än vid infektion med wtCT vilket ytterligare understryker behovet av screening för klamydiainfektioner. Under observationstiden minskade andelen klamydiainfektioner med nvCT från ca 30% till 15% i befolkningen, minskningen skedde under samma tid som denna nya genetiska variant av klamydiabakterie började upptäckas och behandlas, vilket visar att denna ”nya” provtagningsinsats påverkade förekomsten.

Infektion med mykoplasma-bakterien var kopplad till livmoderhalsinflammation bland kvinnor som sökte till akutmottagningen vid kvinnokliniken i Malmö. Dessa resultat kan vägleda vid övervägande om provtagning för mykoplasma-bakterien i denna population.

I avhandlingen beskrivs för första gången sambandet mellan mykoplasma-bakterien och komplikation i form av uppåttstigande infektion efter avbrytande av graviditet. Sambandet var relativt starkt och testning för mykoplasma-bakterien hos dessa patienter kan övervägas.

Handledare

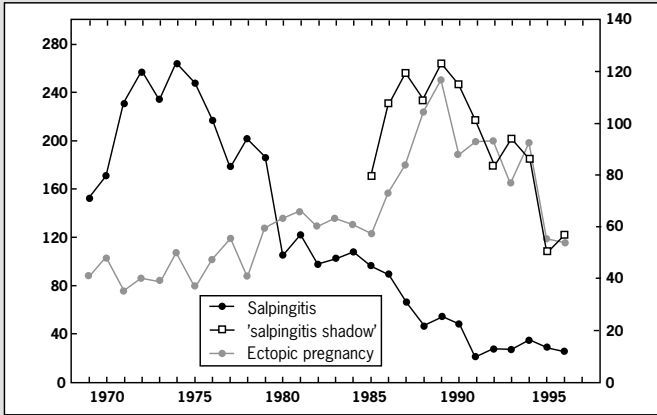
- Stellan Osser, docent, Kvinnokliniken, UMAS
- Kenneth Persson, docent
Klinisk Mikrobiologi, UMAS

Medarbetare

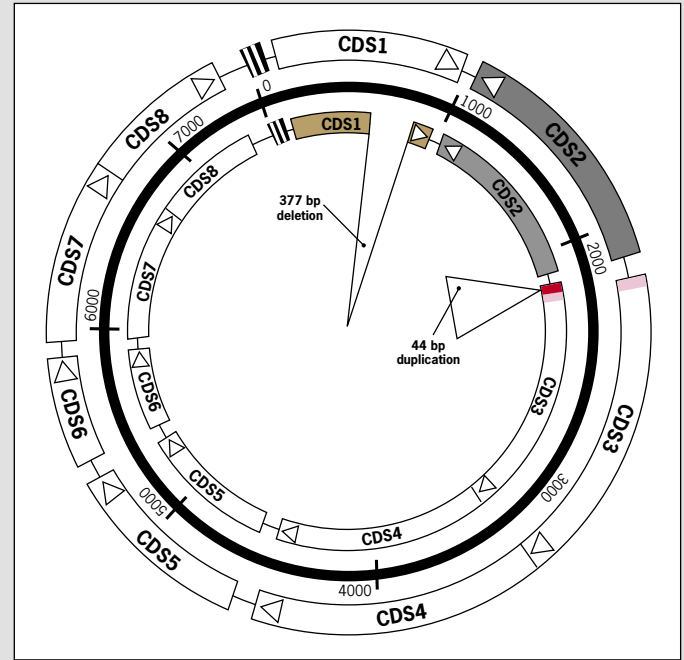
- Annika Johnsson, överläkare, Hudkliniken, UMAS
- Åke Svernsso, docent, Hudkliniken, UMAS

Publicerade arbeten

- **Bjartling C**, Osser S, Johnsson A, Persson K. Clinical manifestations and epidemiology of the new genetic variant of *Chlamydia trachomatis*. *Sex Transm Dis.* 2009 Sep; 36(9):529-35. PubMed PMID: 19617866.
- Seth-Smith HM, Harris SR, Persson K, Marsh P, Barron A, Bignell A, **Bjartling C**, Clark L, Cutcliffe LT, Lambden PR, Lennard N, Lockey SJ, Quail MA, Salim O, Skilton RJ, Wang Y, Holland MJ, Parkhill J, Thomson NR, Clarke IN. Co-evolution of genomes and plasmids within *Chlamydia trachomatis* and the emergence in Sweden of a new variant strain. *BMC Genomics.* 2009 May 21; 10:239. PubMed PMID: 19460133; PubMed Central PMCID: PMC2693142.
- **Bjartling C**, Osser S, Persson K. Deoxyribonucleic acid of *Chlamydia trachomatis* in fresh tissue from the Fallopian tubes of patients with ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Sep; 134(1):95-100. Epub 2007 Feb 5. PubMed PMID: 17280761.
- **Bjartling C**, Osser S, Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of *Chlamydia trachomatis*. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000 Feb; 79(2):123-8. PubMed PMID: 10696960. ■



Figur 1. Antalet äggledarinflammationer och ektopiska graviditeter i Malmö 1969 – 1996 och samvariationen mellan dem.



Figur 2. Jämförelse mellan plasmiderna för den ursprungliga vilda typen (inre cirkeln) och den nya genetiska varianten (yttre cirkeln). Den nya genetiska varianten har en skada på 377 baspar (brunt) och en duplikation på 44 baspar (rött).

Äldre i den kommunala vården och omsorgen och deras vårdkonsumtion – exempel från fem skånska kommuner

ALEXANDER DOZET, *Doktorand, Centrum för verksamhetsplanering och analys, CVPA, Region Skåne*

Bakgrund

De medicinska framstegen har haft stor betydelse för att förbättra livskvalitet och hälsa för stora patientgrupper. Emellertid är denna utveckling inte helt oproblematisk eftersom kostnaderna för sjukvården samtidigt ökar. Detta beror till viss del på nya och dyrare behandlingar men även på att redan etablerade behandlingar kan ges till allt fler patienter. Eftersom hälsan försämras med stigande ålder är det rimligt att förvänta sig att den demografiska utvecklingen påverkar dagens och framtidens efterfråga på hälso- och sjukvård. Den demografiska utvecklingen i Sverige, liksom i många andra industrialiserade länder, leder till en ökning av andelen äldre i befolkningen vilket på sikt kan

komma att leda till ökade kostnader inom hälso- och sjukvården. Denna förändring beror både på låga födelsetal och att äldre lever allt längre. Det är ännu inte helt klart om den ökade livslängden kommer att innebära en ökning av sjukdomsburden i samhället, dvs. att man lägger till fler ”sjuka” år under sin levnad. En del studier från bl.a. Sverige och USA tyder istället på att det istället är fler ”friska” år man lägger till den ökade livslängden.

Under sådana omständigheter är det nödvändigt att hälso- och sjukvården står rustad för att hantera befolkningens ökade krav. Ädelreformen, som genomfördes år 1992, överförde ansvaret för vård och omsorg till kommunerna medan det medicinska ansvaret fortsatte att vara hos lands-

tingen. Överföring skedde bl.a. för att få ökat utbyte av befintliga resurser genom ökad effektivitet och produktivitet. De faktiska effekterna av de förändringar av de institutionella ramarna som Ädelreformen medförde är omdiskuterade.

I huvudsak finns två typer av boendeformer för äldre (65 +) i kommunal vård och omsorg; ordinärt (boende hemma med hemtjänst) och särskilt boende (dygnet runt boende). Under 2000-talet har kommunerna i Sverige i allt större utsträckning förlagt vården och omsorgen av äldre till hemmen, dvs. till de ordinära boendena medan platser i särskilda boenden har minskat. Om man ser på den kommunala äldrevårdens kostnader så har dessa sedan år 2003 minskat med 1,6%. Detta anses i huvudsak bero på nedskärningar av det särskilda boendet. Mellan år 2000 och 2004 minskade antalet platser i särskilt boende med 11% medan antalet äldre i ordinärt boende ökade med 10%. Detta innebär dels att i gruppen äldre i ordinärt boende har en allt högre andel en funktionsnedsättning, och dels att den genomsnittliga funktionsnedsättningen har ökat. Samtidigt har landstingens kostnader för de äldre stigit, mellan åren 2004 till 2007 steg kostnaderna med ca 5%. En betydande del av vård och omsorg ges av informella vårdgivare, såsom maka/make, anhöriga och vänner vilka i

framtiden kan möta äldre med allt större vårdbehov.

Ett betydande problem avseende planering och uppföljning av de äldres hälso- och sjukvård samt vård och omsorg är det delade ansvaret. Förutom att gränsen mellan kommunernas respektive landstingens/regionernas ansvar i vissa lägen är oklar så skapar delningen incitament som kan försvåra en total effektiv användning av samhällets resurser eftersom kommunernas och landstingens/regionernas finansiering är separerad. Det som kan vara ekonomiskt effektivt för en kommun behöver inte vara det ur ett samhällsekonomiskt perspektiv eftersom landstingens kostnader inte beaktas i de kommunala besluten, och vice versa. Men kostnader kan även överföras till informella vårdgivare, dvs. till patienter och vårdtagare eller deras anhöriga, genom ökat tryck på egen- och anhängigvård, vilket också är kostnader även om dessa inte syns i kommunens och landstingens redovisningar. Flera studier har visat att en betydande del av vården till de äldre, både i Sverige och utomlands, ges av informella vårdgivare, och att tillhandahålla informell vård begränsar kvinnors deltagande i arbetslivet. I en studie baserad på europeiska data har man funnit att barn som ger informell vård till sina föräldrar har ett betydligt lägre deltagande på arbetsmarkanden och att denna effekt varierar mellan länder. Vidare så tyder vissa studier på

att minskad vård- och omsorg leder till att anhöriga och andra informella vårdgivare involveras i större utsträckning i de äldres vård- och omsorg.

Syfte och målsättning

Projektets övergripande målsättning är att studera de äldres samtidiga konsumtion av kommunal vård- och omsorg, och landstings/regional hälso- och sjukvård. Syftet är att uppnå en mer heltäckande kunskap om vilka faktorer som påverkar konsumtionen av hälso- och sjukvård. Mer precist skall följande frågeställningar analyseras:

- Är konsumtionen av hälso- och sjukvård beroende av om man bor i ett ordinärt boende eller i ett särskilt boende?
- Konsumerar äldre från särskilda boenden mer akutsjukvård än äldre som bor i ordinärt boende?
- Är den totala kostnaden för vård (kommunal vård- och omsorg + landstingens hälso- och sjukvård + läkemedelskostnader + den informella vården) högre för äldre i särskilt boende jämfört med dem som har hemtjänst hemma i sitt ordinära boende?

Metod och datakällor

Projektet anlägger ett hälsoekonomiskt perspektiv i analysen av äldres sjukvårdskonsumtion. Det är känt att individers sjukvårdskonsumtion påverkas av faktorer som t.ex. självs kattad hälsa, diagnos, ålder och kön. Andra socioekonomiska variabler, exempelvis inkomst, utbildning och etnicitet har också visat sig vara betydelsefulla för att förklara konsumtionen av hälso- och sjukvård. Självklart påverkas konsumtionen även av faktorer som är utanför de enskilda individerna, dvs. hur sjukvården är organiserad, tillgängligheten i sjukvården samt avstånd till sjukvårdsinrättningar. Konkret innebär detta att för att studera sjukvårdskonsumtionen hos äldre så måste man ta hänsyn till individuella faktorer, men även till vilken typ av boende man kommer ifrån och vilken kommun. Betydelsen av att använda individdata är att man ska kunna kompensera för de individuella skillnader som finns mellan individer. Skillnader vilka annars skulle kunna leda till att man drar felaktiga slutsatser.

I Sverige har det varit sällsynt med enhetligt insamlade individdata från den kommunala vård- och omsorgen. För att öka kunskaperna om de äldres hälsosituation och hur framtida behov av vård kommer att se ut, startade år 2001 på regeringens initiativ den nationella undersökning SNAC

(Swedish National Study on Ageing and Care, www.snac.org). SNAC-studien består av två delar; (1) befolkningsdelen med ett befolkningsperspektiv inriktat på att beskriva åldrandet och de äldres livssituation samt (2) vårdsystemdelen med ett vårdsystemperspektiv som beskriver och analyserar vård- och omsorgssystemets funktion i förhållande till de äldres behov. Data till vårdsystemdelen har samlats in av de kommunala handläggarna och avser de äldres grad av funktionsnedsättning (fysisk och kognitiv/mental), civilstånd, socialt nätverk, nationalitet, typ av boende, ålder, kön etc.

För detta projekt använder man sig av avidentifierade individdata avseende konsumtionen av kommunal vård och omsorg från fyra skånska kommuner som kopplats ihop med avidentifierad vårdkonsumtionsdata från Region Skånes patientdatabas, PASIS (Patientadministrativt System i Skåne). PASIS innehåller uppgifter om all offentlig vård som produceras och konsumeras i och av Region Skåne. I denna databas ingår uppgifter om: diagnoser, kostnad, hemort, åtgärd, vårdtid, inskrivningssätt, om vården var akut eller ej, kliniskt färdigbehandlat datum, vårdområde (kroppssjukvård, psykiatri, primärvård).

Med hjälp av olika typer av statistiska metoder sammanfogar man datamaterialet och analyserar; (1) hälso- och sjukvårdskonsumtion (både akut och all sjukvård), (2) kostna-

derna för hälso- och sjukvård, vård- och omsorg, läkemedel och informell vård.

Data

Eftersom SNAC är en pågående studie så växer antalet poster kontinuerligt i databasen. Data började samlas in år 2001 och det materialet som ligger till grund för detta arbete sträcker sig t.o.m. år 2006, med antalet observationer på insatser i den kommunala vård- och omsorgen på ca 10 500 från fem kommuner i Skåne; Eslöv, Hässleholm, Malmö, Osby och Ystad.

Resultat

Preliminärt resultat från den första delstudien pekar på att vårdtagare i särskilt boende (trots en tyngre sjukdomsbild), har en lägre sannolikhet (13%) att konsumera slutenvård än personer med ordinärt boende. Vårdtagare i särskilt boende har ca 1,3 färre sjukhusbesök per år. Senaste resultaten vad gäller kostnaden av sjukvårdskonsumtionen uttryckt i kronor, bekräftar till viss del bilden från tidigare studier, att patienter från särskilda boenden konsumerar mindre mängd sjukvård uttryckt i kronor. Särskilt boende har även färre akuta sjukhusbesök per år jämfört med personer i ordinärt boende.

Betydelsen

Ansvarsfördelning som innebär att de äldres vård finansieras av olika huvudmän kan skapa situationer som leder till att samhällets resurser används ineffektivt. Med detta projekt får vi en bredare bild av vården av de äldre i fem kommuner i Skåne genom att analysera den simultana användningen av kommunens vård och omsorg och Regionens hälso- och sjukvård. Dessutom inkluderas också den informella vården. Resultaten som kommer från detta projekt förväntas förbättra våra kunskaper om hur hälso- och sjukvård och vård och omsorg används, och av hur dessa sinsemellan samverkande tjänster fördelas mellan olika aktörer. Särskilt kommer projektet att generera resultat avseende

konsekvenser av förändringar i andelen särskilt/ordinärt boende då det gäller användningen av hälso- och sjukvård.

Handledare

- Ingalill Rahm Hallberg, professor, Medicinska fakulteten, Lunds universitet
- Kristian Bolin, professor, Nationalekonomiska institutionen, Lunds universitet

Medarbetare

- Alexander Dozet, Medicinska fakulteten, Hälsa, vård och samhälle, Lunds universitet ■

Fysisk aktivitet och dess effekter på skelettet i det korta och långa perspektivet

CHRISTIAN LINDÉN *Ortopedspecialist, Med dr, Ortopediska kliniken, UMAS*

BENSKÖRHET (OSTEOPOROS), ÄR ett komplext, multifaktoriellt tillstånd som utvecklas i det tysta fram till den dag man drabbas av en fraktur. De senaste 40 åren har antalet benskörhetsfrakturer ökat och i dag beräknas varannan kvinna och var fjärde man någon gång drabbas av en eller flera benskörhetsrelaterade frakturer. Exempel är frakturer i kota, höft, axel eller handled. Som en orsak har nämnts att vår medellivslängd det senaste seklet har ökat med 25 år. Med ökande ålder försämras skelettets kvalitet och dålig skelettkvalitet eller låg benmassa är en av de största riskfaktorerna för att råka ut för en fraktur. Ekvationen är svårlost och innebär att 2000-talets människa blivit ett hållfasthetsproblem. I Sverige inträffar nu årligen ca 70 000 benskörhetsfrakturer där förutom stort lidande för den drabbade

det dessutom uppkommer enorma kostnader för samhället. Exempelvis beräknas den årliga sjukvårdskostnaden för enbart höftfrakturer till dryga 3 miljarder kronor. När dessutom Sverige i dag har den tveksamma förmånen att tillhöra världseliten gällande den proportionella förekomsten av benskörhetsfrakturer förstår man att denna utveckling måste stoppas.

Ungefär 70% av benmassan regleras av genetiska faktorer medan de återstående 30% regleras av påverkbara yttre faktorer som fysisk aktivitet. Det finns även andra kända riskfaktorer för benskörhetsfraktur såsom hög ålder, låg kroppsvikt, rökning, lågt kalciumintag, kortisonmedicinering och vissa sjukdomstillstånd, alla dessa är faktorer som påverkar skelettets utveckling.

En av de viktigaste livsstilsfaktorerna som reglerar benmassan är fysisk aktivitet. Denna faktor har utvecklats till en bristvara i den moderna människans vardagsliv. En sannolik förklaring till detta är att vi i övergången från industrisamhälle till kunskapssamhälle har rationaliserat bort stora delar av den fysiska aktiviteten från vårt vardagsliv. Trappor har förvandlats till nödutgångar, bollspel bytts mot TV-spel och varannan bilresa når aldrig över 5 km. Larmrapporterna från Statens folkhälsoinstitut duggar tätt. 90 % av befolkningen vet att motion är viktigt för hälsan, samtidigt som 75 % inte motionerar tillräckligt ur hälsosynpunkt. Ännu mer alarmerande är att 25 % av dessa individer är i det närmaste helt inaktiva. Värst utsatta är unga flickor, där undersökningar visar att var femte flicka sällan eller aldrig deltar i skolgymnastiken samt att var fjärde flicka inte tränar eller motionerar alls på fritiden. Andelen överviktiga barn har 6-dubblats sedan mitten av 80-talet och man har också noterat att barn drabbas av vällevnadssjukdomar relaterade till fysisk inaktivitet som man normalt associerar med ett betydligt äldre klientel. Listan på negativa effekter som uppkommer genom en mer fysiskt inaktiv livsstil kan göras betydligt längre. Trots detta har skolgymnastikens del av skoldagen under de gångna decennierna mer än halverats.

Benmassa är en viktig faktor som påverkar skelettets hållfasthet, men även skelettets storlek och tredimensionella struktur är viktiga faktorer för skelettets förmåga att motstå en fraktur.

Benmassan kan mätas med en lågdosröntgenteknik kallad DXA (dual-energy x-ray absorptiometry) och den största mängd benmassa en individ uppnår i livet, sannolikt strax efter tillväxtens avslutning, benämns peak bone mass (PBM). PBM är också relaterad till den framtida risken att drabbas av fraktur. En ökning av PBM på ca 10 % har kopplats till en halvering av risken för kotfraktur. Ett flertal fall-kontrollstudier har visat att elitidrott ger en ökad benmassa och att effekten sannolikt är störst strax före eller under puberteten. Om man med måttlig fysisk aktivitet kan nå liknande resultat är mer oklart. Några enstaka longitudinella studier finns som indikerar att så är fallet, men de har alla kort uppföljning, få deltagare, deltagare med specialintresse av fysisk aktivitet, och man arbetar ofta med specialprogram som barnen snabbt tröttnar på.

Detta var bakgrunden som fick oss att starta våra studier som utvärderar om träning kan påverka skelettets tillväxt. Alla resultat som redovisas är statistiskt signifikanta. Den första studien, den s.k. Sösdalastudien, utvärderade om barn mellan åldrarna 12 till 16 år som fick skolgymnastik 4

gångar per vecka förbättrade hållfastheten av skelettet mer än barn som hade gymnastik en till två gånger per vecka. I denna studie framkom det att ökad fysisk aktivitet påverkade benmassan i gynnsam riktning bland pojkarna men inte hos flickorna. Som en förklaring framlades tanken att man sannolikt borde inleda träningen än tidigare hos flickorna, under en tid där de fortfarande hade stor kvarvarande tillväxtpotential, och möjligen borde träningen även intensifieras.

Som ett logiskt steg startades därför Bunkefloprojektet. I detta projekt följs pojkar och flickor årligen redan från första årskurserna i grundskolan. Hälften av barnen får skolgymnastik dagligen och hälften en till två gånger per vecka enligt standardschemat i svenska skolor. Årliga mätningar utförs av bl.a. benmassa och skelettstorlek, muskelstyrka, balans och koordination.

Hittills har vi redovisat resultaten från Bunkefloprojektets första två år. Totalt inkluderades nästan 300 barn i studien. Vid studiestart var grupperna väldigt lika när det gällde längd, vikt, benparametrar, fysisk aktivitet eller s.k. bakgrundsfaktorer såsom matvanor, kroniska sjukdomar, medicinering, frakturer, rökning eller alkohol. Den enda skillnad vi fann då var att kontrollgruppens flickor var mer aktiva i organiserad idrott utanför skoltid. Efter insatta åt-

gärder var barnen i åtgärdsgruppen emellertid betydligt mer aktiva. Vi fann att den årliga inlagringen av benmassa i ländryggen var högre i åtgärdsgruppen och på samma sätt sågs även en skillnad i vidden av ländryggens tredje kota mellan grupperna, till åtgärdsgruppens fördel. Hos flickorna noterades även en större vidd av lårbenshalsen i åtgärdsgruppen jämfört med kontrollerna.

När alla barnen studerades som en grupp visade det sig att tiden spenderad i någon form av organiserad fysisk aktivitet, såväl inom som utom skolans ramar, var positivt relaterad till mängden benmassa och även till skelettstorleken i ländryggen.

Även om träning i unga år kan påverka benmassan så uppkommer ytterligare en viktig fråga som vi försökt belysa i vår forskning. Kvarstår idrottsbetingade gynnsamma skelettförändringar efter avslutad idrottskarriär och har i så fall f.d. aktiva människor mindre frakturer i ålderdomen i jämförelse med de individer som varit inaktiva? Vi undersökte om fotboll på elitnivå under uppväxten skyddar mot frakturer i ålderdomen. Dessutom värderade vi om fotbollsspel påverkar PBM samt om det i så fall kvarstår idrottsbetingade gynnsamma effekter på skelettet även efter avslutad idrottskarriär. Vi mätte benmassan hos 22 aktiva fotbollsspelare, 128 f.d. fotbollsspelare och 128 åldersmatchade kontroller.

Frakturuppgifter hämtades från röntgenarkivet på Universitetssjukhuset MAS på 284 f.d. fotbollsspelare och 568 kontroller. Vi fann att fysisk aktivitet på hög nivå resulterar i en biologiskt betydelsefull ökning av PBM i viktbelastade delar av skelettet. Denna gynnsamma ökning av benmassan förefaller dock successivt gå förlorad under årtiondena efter det att man upphört med sin idrott. I vår initiala studie kunde vi inte påvisa att äldre f.d. fotbollsspelare har färre frakturer jämfört med individer som inte har tränat på denna nivå i ungdomen. Ett problem med studien var dock att den innehöll relativt få riktigt gamla idrottsmän, något som gör det svårt att med statistik påvisa att det finns skillnader mellan grupperna. I ett senare skede ökade vi studieantalet och fann en skillnad varför vi idag anser att fysisk aktivitet på hög nivå i ungdomen är associerad med minskad risk för fraktur på ålderns höst.

Sammanfattningsvis visar studierna från Bunkefloprojektet att måttlig fysisk aktivitet är associerad med en ökad benmassa och ett större skelett hos både prepubertala flickor och pojkar. Effekterna kan ses redan efter ett års ökad träning. Dessa data visar att fysisk aktivitet kan rekommenderas som ett sätt att öka benmassan och skelettstorleken hos prepubertala barn. Vi fortsätter att följa våra barn under hela skoltiden och kan vi i ett senare skede visa att måttlig

fysisk aktivitet under ungdomsåren påverkar PBM har vi funnit en kraftfull strategi för att förebygga osteoporos.

Handledare

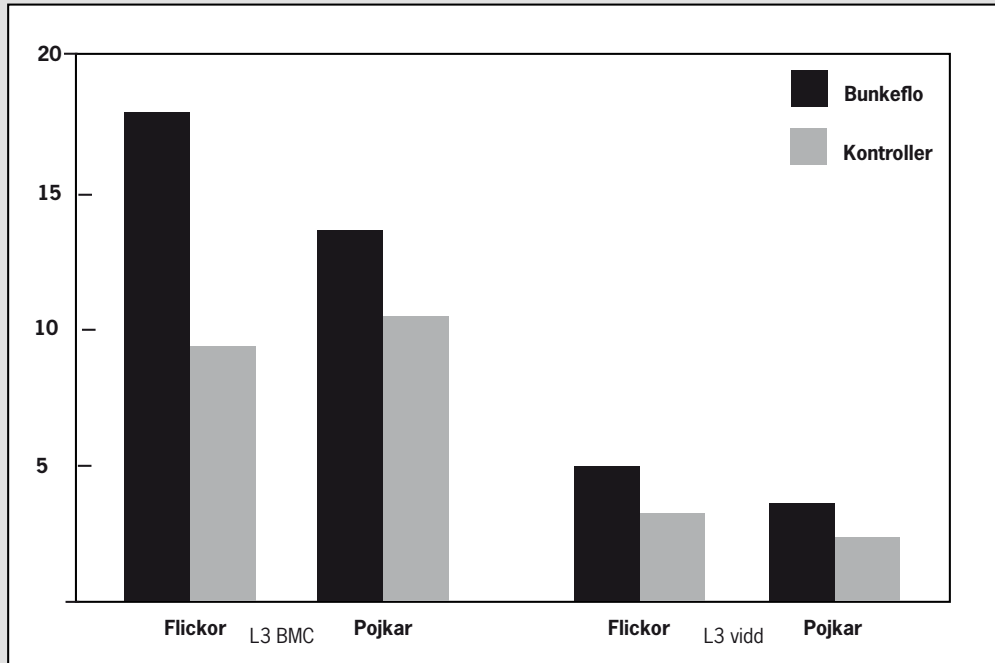
- Magnus Karlsson, professor, Ortopediska klinken, UMAS

Medarbetare

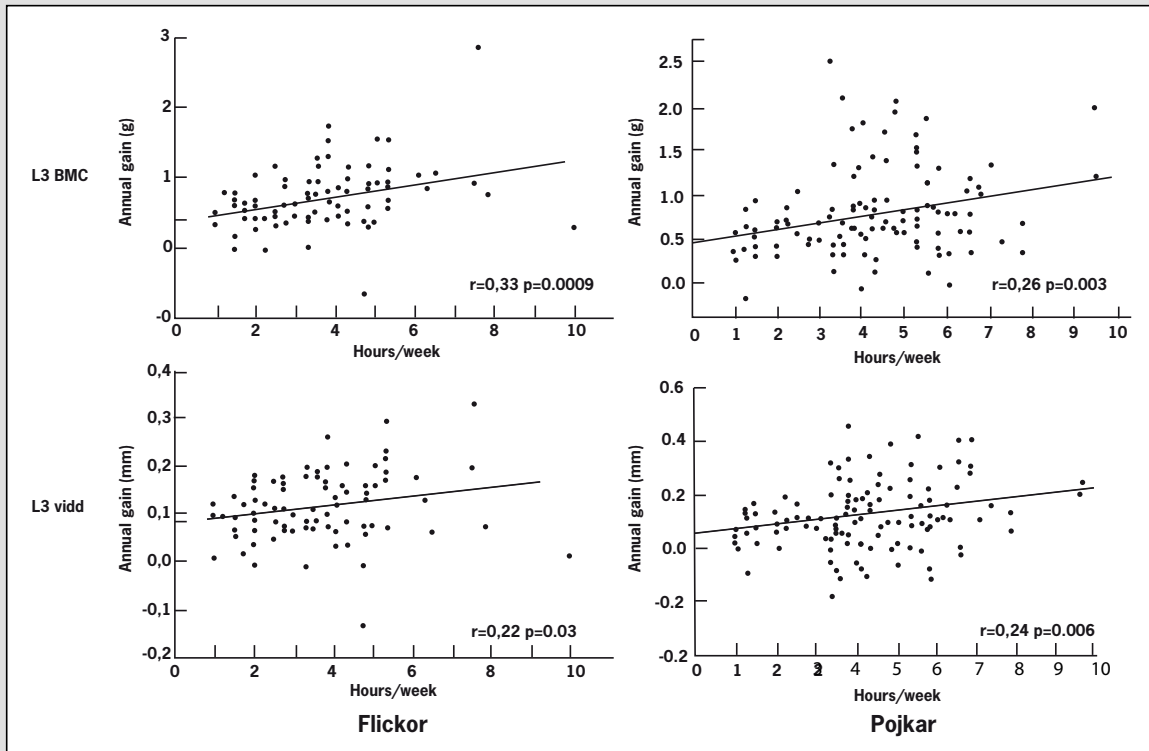
- Karl Obrant, professor
- Olof Johnell, professor
- Per Gärdsell, ortopedspecialist, medicine doktor
- Henrik Ahlborg, överläkare, medicine doktor
- Örnolfur Valdimarsson, ortopedspecialist, medicine doktor
- Susanna Stenevi-Lundgren, sjukgymnast
- Gayani Alwis, medicine doktor
- Samtliga från Ortopediska kliniken, UMAS
- Caroline Karlsson, docent, Barnkliniken, UMAS
- Magnus Dencker, överläkare, medicine doktor, Klinisk Fysiologi, UMAS
- Jack Besjakov, docent, Röntgendiagnostiska avdelningen, UMAS
- Ego Seeman, professor, Austin and Repatriation Medical Centre, University of Melbourne

Publicerade arbeten

- Karlsson M, **Lindén C**, Karlsson C, Johnell O, Obrant KJ, Seeman E. Exercise during growth and bone mineral density and fractures in old age. *The Lancet* 2000; 355: 469-470
- **Lindén C**, Alwis, G, Ahlberg H, Gardsell P, Valdimarsson Ö, Stenevi-Lundgren S, Besjakov J, Karlsson M. Exercise, bone mass and bone size in prepubertal boys: one-year data from the pediatric osteoporosis prevention study. *Scand J of Med & Sci in Sports*; 2006 (June 15)
- **Lindén C**, Ahlberg H, Besjakov J, Gardsell P, Karlsson M. Two Years of Daily Physical Education in the School Curriculum in Prepubertal Girls is Followed by an Increase in Bone Mineral Accrual and Bone Size. *Journal of Bone and Mineral Research* 2006; 21 (6): 829-835
- Alwis G, **Lindén C**, Ahlberg H G, Dencker M, Gardsell P, Karlsson M K. A 2-year school-based exercise programme in pre-pubertal boys induces skeletal benefits in lumbar spine. *Acta Paediatr.* 2008; 97(11): 1564-71 ■



Figur 1. De relativa årliga förändringarna i den tredje lumbala kotan (%) hos 7–9 år gamla flickor och pojkar efter 2 års åtgärder. Åtgärdsgruppen (n=125) erhöll 40 minuters daglig fysisk aktivitet jämfört med kontrollgruppens (n=101) 60 minuter per vecka. Data för benmassa (bone mineral content; BMC) och vidd presenteras. Samtliga skillnader är statistiskt signifikanta.



Figur 2. Korrelation mellan total organiserad fysisk aktivitet (inom och utom skolans ramar) och årliga förändringar den tredje ländkotans benmassa (bone mineral content; BMC) och vidd hos 7–9 år gamla flickor och pojkar efter att åtgärdsgrupp och kontrollgrupp slagits samman. Samtliga skillnader är statistiskt signifikanta.

Testikelcancer; aspekter på sjukdomen och dess behandling med avseende på könskörtlarna, sexualitet och psykologi

JAKOB EBERHARD *M.D., Leg läk, specialist i onkologi, Onkologiska kliniken, USiL, samt Reproduktionsmedicinskt centrum, UMAS*

BEHANDLINGEN AV TESTIKELCANCER har blivit en av de största framgångarna inom onkologin. Sedan introduktionen av cellgiftsbehandling med cisplatin på 70-talet har överlevnaden ökat dramatiskt och idag botas mer än 95 % av patienterna.

Majoriteten av patienterna är unga män, mellan 20 och 40 år, och allt större uppmärksamhet har riktats mot de biverkningar som sjukdomen i sig och dess behandling orsakar.

Beroende på vävnadernas mikroskopiska uppbyggnad vid denna sjukdom och på dess spridning, varierar behandlingen. Hos samtliga patienter opereras den sjuka testikeln bort, därefter har man olika alternativ varierande från ingen

ytterligare behandling alls, cellgiftsbehandling (1–2 behandlingsomgångar, 3–4 behandlingsomgångar), strålbehandling mot körtlar i buken eller mer intensiv cellgiftsbehandling med eventuell efterföljande benmärgstransplantation.

Beroende på vilken behandling som använts varierar biverkningarna; men också inom en och samma behandlingsgrupp är det stora skillnader, vilket talar för att ärftliga faktorer som medför ökad mottaglighet är av betydelse för hur känslig den enskilde individen är.

Följaktligen kan biverkningarna variera mycket beroende på vilken behandling som givits. Graden av biverkning kan dessutom variera avsevärt även inom en och

samma behandlingsgrupp vilket kan tala för att det även finns ärftliga faktorer som medför ökad mottaglighet på individbasis som är av betydelse för känsligheten att utveckla problem efter testikelcancer.

Fertilitetsfunktion hos överlevarna, inkluderande fertilitet och normal sexuell funktion, är för dessa patienter av stor betydelse. Vidare kan könshormoner påverka mental hälsa samt även ämnesomsättningen och hjärtfunktionen. För att kunna förbättra handläggande och rådgivning till dessa patienter avseende deras framtida livskvalitet är det nödvändigt med forskning på cancer-behandlingens sido-effekter och dess påverkan på fertilitetsfunktionen.

Avhandlingens första artikel: "Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study" visar på hur spermiekoncentrationen påverkas av behandlingen. Studien visar att kort tilläggsbehandling med cellgifter med 1–2 behandlingsomgångar inte påverkar spermiekoncentrationen under 6 till 60 månader efter avslutad behandling. Strålbehandling av lymfkörtlar i buken liksom cellgiftsbehandling mot spridd sjukdom (> 3 behandlingsomgångar) påverkar däremot spermiekoncentrationen och inte förrän efter 2–5 år är den på samma nivå som före behandlingen. Studiens omfattning tillåter dock

inte att man kan dra en alltför vittgående slutsats, så även fortsättningsvis ska alla patienter med testikelcancer erbjudas nedfrysning av spermier i samband med behandling.

Studien försöker finna om förändringar i det arvsanlag som bestämmer mottagarmolekylen för manligt köns-hormon (androgenreceptorn) kan ge svar på vem som förblir steril och vem som tillfrisknar, men något sådant samband har vi inte funnit. Däremot förefaller det som om variationer i arvsanlaget kan förutsäga hur snabbt patienten återhämtar sig efter avslutad behandling av dottersvulster. Vad jag vet, så är detta den första studie som visar att ärftlig variation har betydelse för spermieåterhämtningen hos cancerpatienter.

Underfunktion av könskörtlarna hos män relateras till låga nivåer av det manliga könshormonet testosteron. Hos vuxna män innebär det olika tänkbara psykiska problem som beslutsinkompetens, koncentrationssvårigheter, ambivalens, trötthet och utmattning. Dessutom kan patienten drabbas av somatiska besvär som benskörhet, minskad muskelmassa och minskad sexualdrift. Det är sedan tidigare känt att patienter med testikelcancer har en ökad risk att utveckla underfunktion av könskörtlarna och studien "Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients" vill visa på faktorer som kan

förutsäga vilka patienter som har en ökad risk att utveckla detta. Slutsatsen är att patienter som redan före behandling har underfunktion av könskörtlarna, samt även de med mikroförkalkningar - som man upptäcker med ultraljud och som är vanliga vid testikelcancer - är i riskzonen åtminstone upp till fem år efter avslutad behandling. Mer än två behandlingsomgångar med cellgifter vid spridd sjukdom samt strålbehandling mot körtlar i buken ökar också risken att underfunktion av könskörtlarna kan utvecklas åtminstone övergående; däremot är ålder, testikelstorlek eller ärftlig variation i mottagarmolekylen för manligt könshormon utan relevans. Dessa resultat är till hjälp när det gäller att identifiera de patienter som löper risk att utveckla underfunktion av könskörtlarna.

Nästa artikel "Sexual function in men treated for testicular cancer" fokuserar på sexuella problem hos de patienter som har överlevt behandling. Sammanfattningsvis kan man säga att många av patienterna 3-5 år efter behandling har ökade problem med erektion och impotens samt upplever minskad sexuell lust. Cirka 12% visade sig ha impotensproblem jämfört med 3% i normalbefolkningen. Varken tidigare underfunktion av könskörtlarna eller olika behandlingar kan associeras med sexuella problem, vilket innebär att ansvarig personal bör fokusera mer på patient-

ternas eventuella sexuella problem, som inte nödvändigtvis har med testosteronnivåerna eller behandlingsintensiteten att göra.

I artikeln "Emotional disorders in testicular cancer survivors in relation to hypogonadism, androgen receptor polymorphism and treatment modality" studeras relationen mellan ångest, depression och underfunktion av könskörtlarna samt behandlingsintensiteten och variationer i arvsanlaget för mottagarmolekylen för manligt könshormon. Varken underfunktion av könskörtlarna eller ärftliga variationer av mottagarmolekylen för manligt könshormon kunde associeras med ångest eller depression. Däremot fanns en kraftigt ökad risk hos patienter behandlade med mycket intensiv cellgiftsbehandling (≥ 4 behandlingsomgångar p.g.a. att sjukdomen inte svarat på behandlingen eller återfall av sjukdom), att drabbas av ångest 3-5 år efter avslutad behandling. Detta kunde påvisas hos 62% av patienterna, vilket är fler än förväntat.

Avhandlingens betydelse vad gäller klinisk sjukvård

Risken att utveckla sterilitet efter testikelcancer har belysts och informationen till patienter kan nu preciseras ytterligare. För patienter som får tilläggsbehandling på 1-2 behandlingsomgångar med cellgifter, är risken att utveckla

sterilitet mycket liten, men den är stor vid strålbehandling av lymfkörtlar i buken och vid högre doser cellgifter. De flesta återhämtar sig dock och efter 2–5 år är sannolikheten inte stor att steriliteten ska kvarstå på grund av genomgången behandling. Antalet patienter som vi studerat är dock inte tillräckligt omfattande för att man ska kunna utesluta att enstaka patienter kan få bestående sterilitet och därför bör samtliga patienter erbjudas infrysning av spermier innan behandling påbörjas.

Patienter som har mikroförkalkningar i kvarvarande testikel, de som har underfunktion av könskörtlarna före behandlingsstart samt de som utsätts för mer intensivbehandling- i kombination eller var för sig- bör testas för underfunktion av könskörtlarna både genom en genomgång av sjukdomshistorien och laboratoriemässigt. Däremot behöver de som saknar dessa riskfaktorer inte undersökas rutinmässigt.

Sexuella problem som impotens och minskad sexuell lust är vanliga hos patienter med testikelcancer och detta bör diskuteras och kanske undersökas med en lämplig enkät.

De patienter som behandlats med höga doser av cellgifter löper stor risk att utveckla allvarliga ångesttillstånd och detta bör patienten informeras om så att han kan få adekvat hjälp, om så erfordras.

Handledare

- Aleksander Giwercman, professor, Reproduktionsmedicinskt centrum, UMAS och avdelningen för Kliniska Vetenskaper, LU

Medarbetare

- Olof Ståhl, M.D., leg läk, specialist i onkologi, Onkologiska kliniken, USiL, samt Reproduktionsmedicinskt centrum, UMAS
- Gabriella Cohn-Cedermark, M.D., leg läk, specialist i onkologi, avd. för Oncologi-Pathologi, Radiumhemmet, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
- Eva Cavallin-Ståhl, professor, leg läk, specialist i onkologi, USiL och LU
- Yvonne Giwercman, docent, avd. för kliniska vetenskaper, LU

Publicerade arbeten

- **Eberhard J**, Ståhl O, Giwercman Y, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Lundin KB, Flodgren P and Giwercman A. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. Hum Reprod 2004 Jun; 19(6):1418-25. Epub 2004 Apr 22

- **Eberhard J**, Ståhl O, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Salmonson EC and Giwercman A. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008; Apr 158(4):561-70.
- **Eberhard J**, Ståhl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Rylander L, Eberhard-Gran M, Kvist U, Fugl-Meyer KS, and Giwercman A. Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med* 2009; Jul 6(7): 1979-89. Epub 2009 Apr 28
- **Eberhard J**, Ståhl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Ståhl E, Giwercman Y, Rastkhani H, Rylander L, Eberhard-Gran M, Kvist U, and Giwercman A. Emotional disorders in testicular cancer survivors in relation to hypogonadism, androgen receptor polymorphism and treatment modality. *J Affect Disord* 2009; Aug 3 ■

Risk för nya frakturer och ökad dödlighet efter höftfraktur

MY VON FRIEENDORFF *Läkare, Ortopediska kliniken, Hässleholm-Kristianstad-Ystad samt Ortopediska kliniken, UMAS*

Bakgrund

Osteoporos (benskörhet) är idag att betrakta som en folksjukdom och dess yttersta konsekvens, fraktur pga. benskörhet, medför stora kostnader såväl för individen som för samhället. Antalet frakturer pga. osteoporos har ökat dramatiskt sedan 1950-talet. En av de allvarligaste konsekvenserna av osteoporos är höftfrakturen (Fig. 1). Årligen drabbas ca 18 000 kvinnor och män i Sverige av en höftfraktur, majoriteten av dessa är redan gamla människor som har andra komplicerade sjukdomar.

Långtidsöverlevnaden bland patienter med höftfraktur är inte känd och inte heller vet man hur det ser ut på lång sikt jämfört med i allmänna befolkningen.

Några studier har visat att en fraktur hos en person i medelåldern ger en ökad risk att drabbas av en framtida fraktur. Däremot har ingen på lång sikt studerat risken för en patient med höftfraktur att drabbas av ytterligare frakturer, utan tidigare studier har byggt på antaganden i statistiska modeller med kortare uppföljning.

Idag finns läkemedel som effektivt kan minska risken för fraktur, men få patienter får diagnosen benskörhet. Benskörhet är därmed både underdiagnostiserat och underbehandlat. När det gäller läkemedel, framförallt vid insättande av nya, dyra läkemedelsbehandlingar, är det väsentligt att veta att man hinner uppnå den förväntade effekten inom en möjlig behandlingstid, dvs. inom förväntad överlevnadstid. Benskörhet behandlas idag i första

hand med läkemedel som minskar nedbrytningen av benvävnaden. Dessa läkemedel ger därmed en ökning av benmassan, vilket också innebär en ökad hållfasthet i skelettet. Ur bevisbaserad och sjukvårdsmässig synvinkel måste man dock även kunna påvisa en minskning av antalet benbrott för att motivera användning av ett läkemedel mot benskörhet. Pga. den långsamma benomsättningen ses läkemedelseffekten först efter 1–3 års behandling, beroende på typ av fraktur, och detta skiljer behandling av benskörhet från behandling av många andra tillstånd. I princip innebär det att man utgår från en uppskattad risk vid insättning av behandling. Möjligheten att nå en frakturförebyggande effekt med behandling är särskilt relevant eftersom de flesta patienter som drabbas av höftfraktur har hög ålder med en medelålder kring 80 år. Det är också känt att det finns en hög dödlighet under första året efter en höftfraktur, cirka 20-30%, men däremot finns inga data kring långtidsöverlevnad och förekomst av nya frakturer hos patienter som drabbats av en höftfraktur.

Kvinnor med höftfraktur

Ungefär 3 av 4 som drabbas av höftfraktur är kvinnor, så vi inledde med att studera kvinnor. Närmre 800 vuxna kvinnor i Malmö som fick höftfraktur i mitten av 1980-talet

följdes via UMAs unika röntgen- och journalarkiv, där patientjournaler sparats sen början av förra seklet. Kvinnorna, med en medelålder på 80 år, studerades från det att de drabbats av en höftfraktur och följdes vidare avseende nya frakturer under 22 år dvs. under resterande livstid. Av kvinnorna dog 21% inom 1 år, 52% inom 5 år och efter 10 år var bara 23% kvar i livet. Knappt hälften av alla kvinnorna fick fler nya frakturer och de fick i genomsnitt 2,3 frakturer. Risken för nya frakturer var 45% under resterande livstid och risken var störst bland de yngre. Om man justerade för dödlighet så ökade risken för nya frakturer. Risken var 10 år efter höftfrakturen 58% för dem under 75 år, 72% för dem mellan 75 och 85 år och 70% för dem över 85 år. Andelen kvinnor som drabbades av nya frakturer efter höftfrakturen redovisas i åldersgrupper i Fig. 2 A.

Män med höftfraktur

Knappt 300 män med höftfraktur studerades på samma sätt som kvinnorna ovan. Männerna var yngre när de fick höftfrakturen, medelålder 76 år, och hade en högre tidig dödlighet efter höftfrakturen. 32% av männen dog inom 1 år, 62% inom 5 år och efter 10 år var bara 21% kvar i livet. Knappt en tredjedel drabbades av nya frakturer och de fick i genomsnitt 1,8 frakturer. Risken för nya frakturer var 28%

under resterande livstid och även här var risken störst bland de yngre. Dödligheten var mycket påtaglig bland männen med höftfraktur över 85 år, där mindre än hälften överlevde 3 månader. Om man justerade för dödlighet så ökade risken för nya frakturer och den var vid 5 år 31% för dem under 75 år, 43% för dem mellan 75 och 85 år. Andelen män med höftfraktur som drabbades av ytterligare minst en fraktur redovisas i åldersgrupper i Fig. 2 B.

Patienter med höftfraktur jämfört med befolkningen i övrigt

De drygt 1000 patienterna med höftfraktur ville vi nu jämföra med befolkningen i övrigt avseende de fynd vi noterat kring dödlighet. Med hjälp av Statistiska Central Byrån (scb) ålders- och könsmatchades kontrollpersoner från befolkningen i övrigt i Malmö med höftfrakturpatienterna. Patienterna med höftfraktur jämfördes som helhet med befolkningen i övrigt, liksom kvinnor för sig och män för sig. Jämförelserna gjordes också i olika åldersgrupper avseende dödlighet och dödsorsaker.

Dödligheten skiljer sig kraftigt åt mellan patienter med höftfraktur och befolkningen i övrigt, där hälften av patienterna med höftfraktur dött inom nästan 4½ år, medan hälften av kontrollerna dött först efter knappt åtta år (Fig. 3).

Dödligheten hos kvinnorna med höftfraktur är också högre jämfört med ålders- och köns-matchade kontroller – nästan 5 år jämfört med nästan 8 år. Även hos männen med höftfraktur är dödligheten större jämfört med ålders- och köns-matchade kontroller, dessutom något mer uttalat än förhållandet är hos kvinnor – nästan 4 år jämfört med 7½ år. Den ökade dödligheten är mest uttalad hos de yngre männen och kvinnorna, under 75 års ålder, vid tiden för höftfrakturen och den ökade dödligheten består i mer än 10 år.

Hjärt- och kärlsjukdom som är den vanligaste dödsorsaken hos såväl kontrollerna som patienterna med höftfraktur. Dock medför hjärt- och kärlsjukdom en 50% riskökning i dödlighet hos patienterna med höftfraktur både hos män och hos kvinnor jämfört med befolkningen i övrigt.

Finns det en ökad risk för nya frakturer, och i så fall vilka typer av frakturer, hos en patient med höftfraktur?

Vi vet hur många nya frakturer som patienter med höftfraktur får under resterande livstid, och står nu i begrepp att analysera vilka typer av frakturer de får och i vilken utsträckning befolkningen i övrigt drabbas av frakturer. Det finns beskrivet tidigare att vissa typer av frakturer ger ökad dödlighet, medan andra inte ger ökad dödlighet på kort sikt jämfört med olika kontroller. Med vårt relativt stora och

unika antal patienter skall vi kunna specialstudera de vanligare typerna av frakturer särskilt och möjligen också se ett mönster i risken att drabbas av en viss fraktur beroende av kön och i olika åldrar. Även tidsaspekten från ett benbrott till nästa kan studeras, inte minst viktigt att känna till i bedömningen vem som har behov av behandling eller ej med läkemedel mot benskörhet.

Med utgångspunkt från vårt arbete kommer vi att kunna identifiera patienter med höftfraktur där det är motiverat att utreda och behandla med läkemedel mot benskörhet. Tack vare det värdefulla arkivet på UMAs, där journaldata har samlats sedan början av förra seklet, kan dessa eftertraktade långtidsstudier, som inte kan göras någon annanstans i världen, ge svar som kan omsättas direkt i sjukvården.

Handledare

- Kristina Åkesson, professor i ortopedi, överläkare, Ortopediska kliniken UMAs samt Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

Medarbetare

- Jan-Åke Nilsson, statistiker, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

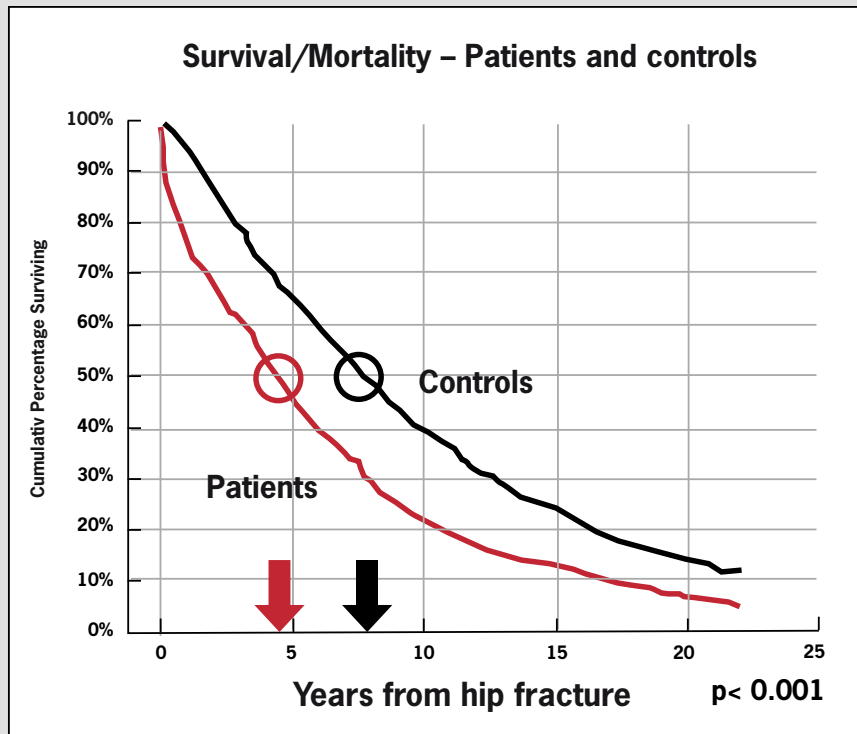
- Jack Besjakov, docent i radiologi, överläkare, Diagnostiskt centrum för bild och funktionsmedicin, UMAs samt Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
- Lisa Jansson, forskningsingenjör, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet

Publicerade arbeten

- **von Friesendorff M**, Besjakov J, Åkesson K. Long-term survival and fracture risk after hip fracture. A 22- year follow-up in Women. *J Bone Min Res* 2008; 23(11):1832-41
- **von Friesendorff M**, Besjakov J, Åkesson K. Long-term survival, Incident fractures and recurrent trauma after hip fracture. A 18 year follow-up in 263 men. *J Bone Min Res* 2006; 21 (S1):S275
- **von Friesendorff M**, Nilsson J-Å, Åkesson K. Increased mortality in hip fracture patients – a long-term case-control study of 1029 hip fracture patients over 20 years. *Osteoporos Int* 2008; 19 (S2):S234 ■

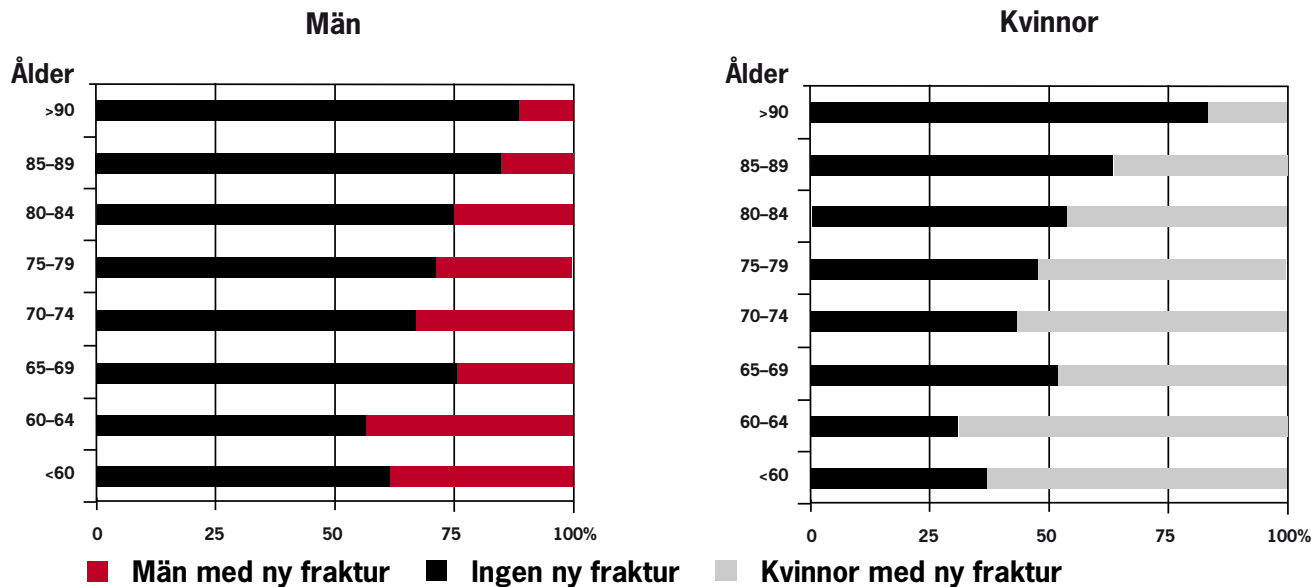


Figur 1. En 90-årig kvinna med en gammal opererad höftfraktur på vänster sida och en ny färsk höftfraktur på höger sida (pil)



Figur 3. Kurva som visar hur många (%) som överlever en höftfraktur över tiden. Överlevnaden för patienterna med en höftfraktur (streckad linje) är sämre än för befolkningen i övrigt (heldragen linje).

Andelen per åldersgrupp med ny fraktur



Figur 2a. Andelen kvinnor som får nya benbrott (ljusgrått) efter en höftfraktur uppdelat i åldersgrupper.

Figur 2b. Andelen män som får nya benbrott (rött) efter en höftfraktur uppdelat i åldersgrupper.

Cancer och manlig fertilitet

- Påverkan på spermiernas arvs massa och på den kommande generationen

OLOF STÅHL *Specialistläkare, Skånes onkologiska klinik, Region Skåne*

I MITT AVHANDLINGSARBETE HAR jag undersökt hur cancersjukdom och dess behandling påverkar manlig fertilitet. Jag har även studerat födelseutfallet hos barn till män som tidigare haft cancer, om dessa barn har en ökad risk för exempelvis för tidig födsel eller att födas med en missbildning.

Tack vare cancervårdens utveckling de senaste decennierna utgör canceröverlevare en ständigt ökande andel av vår befolkning. Många av de elakartade sjukdomar som drabbar pojkar och yngre män såsom lymfom, leukemi och testikelcancer, var tidigare sjukdomar med hög dödlighet. De har idag mycket god prognos tack vare förbättrad diagnostik och behandling. Sjukvårdens utmaning idag handlar inte bara om att ytterligare förbättra behandlingsresultaten

utan också om att minimera långtidskonsekvenserna av den givna behandlingen.

Enligt flera studier är möjligheten att bli förälder en viktig fråga för canceröverlevare. Denna fråga kan delas i två, dels den framtida fruktsamheten efter genomgången sjukdom och behandling, dels eventuella risker för avkomman.

Såväl cancer i sig, särskilt testikelcancer, som dess behandling är förknippat med nedsatt spermieproduktion och fertilitet. Onkologisk behandling, både strål- och cytostatikabehandling verkar genom att orsaka en oreparabel skada på cancercellens ärftliga material, vilket hindrar cellerna och därmed tumörsjukdomen från att tillväxa. Men behandlingen är inte tumörspecifik utan påverkar

även friska celler. Eftersom de manliga könscellerna tillhör de mest känsliga cellerna kan man befara att onkologisk behandling kan orsaka bestående defekter i spermien ärftliga material, dess arvsanlag. Det är också välkänt att onkologisk behandling kan orsaka tillfällig eller bestående sterilitet och att effekten på könscellerna dels är dos- och drogberoende, dels att känsligheten för cytostatika varierar mellan individer.

För de allra flesta manliga canceröverlevare finns det goda förutsättningar för föräldraskap. Fadernskapet kan uppnås på flera sätt. Spermieproduktionen kan bestå så att naturlig befruktning kan ske. Det är idag dessutom rutin att erbjuda patienten att frysa ned sina spermier inför behandling. Om behandlingen leder till sterilitet eller kraftigt nedsatt spermieproduktion kan antingen sparade, nedfrysade spermier eller färskt spermier som är otillräckliga för naturlig befruktning, användas till assisterad befruktning. Vid assisterad befruktning är ICSI (Intracytoplasmatic Sperm Injection) den dominerande tekniken i de fall som dålig spermiekvalitet är orsaken till den nedsatta fruktbarheten. ICSI innebär att man väljer ut en för ögat livskraftig spermie och denna injiceras direkt in i ägget.

Spermiekvalitet har traditionellt bedömts med konventionell spermieanalys. Denna analys bedömer antalet sper-

mier, hur spermier rör sig och hur de ser ut. Alla dessa parametrar har visat sig betydelsefulla för spermien befruktningens förmåga. Det har dock visat sig att även kvaliteten på spermien arvsanlag har betydelse för deras förmåga att befrukta. Spermien arvsanlag kan bedömas på flera sätt, varav ett är scsa (Sperm Chromatin Structure Assay). Med scsa mäter man andelen spermier med defekta arvsanlag, vilket anges som DFI (DNA Fragmentation Index). Ett högt DFI innebär att en stor andel av spermien arvsanlag. Man har funnit att män med DFI över 30, dvs. att 30% av mannens spermier har defekta arvsanlag, har en kraftigt nedsatt befruktningens förmåga, oavsett hur spermieprovet i övrigt bedöms. Vidare har man funnit att assisterad befruktning, särskilt ICSI, är den metod som är mest effektiv vid höga DFI värden.

Vid ICSI behöver inte spermien penetrera ägget, vilket är en viktig kontrollstation av spermien kvalitet. Eftersom ICSI är den metod man oftast väljer för att uppnå graviditet vid nedsatt spermiekvalitet, finns det därför en oro att man kan överföra defekta arvsanlag till barnet. Denna oro har av två skäl varit ytterligare förstärkt när ICSI används för män behandlade för cancer. Dels har man i djurstudier funnit att onkologisk behandling kan orsaka skador på spermien arvsanlag som sedan kan överföras till avkomman.

Dessutom har man kunnat påvisa att onkologisk behandling kan orsaka skada på spermernas arvsanlag även hos människa, även om studier pekar på att dessa skador är övergående. Slutligen kan man förvänta sig att manliga canceröverlevare i större utsträckning än normalbefolkningen nyttjar assisterad befruktning, särskilt icsti, eftersom såväl sjukdomen i sig som dess behandling kan nedsätta fertiliteten.

I de tre första arbetena i min avhandling har jag undersökt hur spermernas arvsanlag påverkas av cancersjukdom och av dess behandling.

År 2002 startades ett samarbete mellan Onkologiska kliniken, USiL och dåvarande Fertilitetscentrum, nuvarande Reproduktionsmedicinskt Centrum, UMAS, den så kallade Fertilitetsstudien. Fertilitetsstudien är en studie som syftar till att undersöka olika aspekter kring fertilitet och sexualitet hos män behandlade för testikelcancer. Studien innefattar regelbundna provtagningar, inklusive spermieanalys, vid givna tillfällen till och med fem år efter avslutad onkologisk behandling. Resultat från Fertilitetsstudien låg till grund för de två första arbetena, i vilka kvaliteten hos spermernas arvsanlag hos testikelcancerpatienter belystes, med följande frågeställningar;

- Är testikelcancer i sig förknippat med försämrade arvsanlag hos spermerna?
- Påverkas spermernas arvsanlag av cytostatika- eller strålbehandling?
- Är eventuella behandlingsorsakade förändringar övergående eller bestående?

I det första delarbetet analyserades 106 sädesprov från 74 patienter. I det andra delarbetet hade studien utökats till 193 sädesprov från 96 patienter. I det andra arbetet analyserades spermernas arvsanlag med scsa liksom i arbete ett. Dessutom konfirmerades resultaten med ytterligare en metod, TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling). Liksom scsa är TUNEL en flödescytometrisk metod, i båda analyseras 5–10 000 spermier och huvudsakligen påvisas strängbrott på spermernas arvsanlag. Resultaten analyserades dels i relation till vilken behandling patienten fått, dels i relation till hur lång tid som förflutit efter behandling.

Beroende på sjukdomens utbredning behandlas patienter med testikelcancer olika. Hos alla patienter opereras den tumörbärande testikeln bort. De med spridd sjukdom behandlas med intensiv cytostatikabehandling, minst tre behandlingsomgångar. De med sjukdom endast i den bort-

opererade, tumörbärande testikeln, det som kallas stadium I sjukdom, kan vara aktuella för en behandling som syftar till att minska risken för återfall. Stadium I sjukdom kan antingen behandlas endast med operation, med 1–2 behandlingsomgångar cytostatika eller med bukbestrålning i förebyggande syfte.

Patienterna delades in i fyra kategorier beroende på behandling;

- Patienter som endast opererat bort tumörbärande testikel
- Patienter som behandlats med förebyggande cytostatika, 1–2 behandlingsomgångar.
- Patienter som behandlats med strålbehandling i förebyggande syfte
- Patienter med spridd sjukdom som behandlats med intensiv cytostatikabehandling, minst 3 behandlingsomgångar.

I dessa två arbeten fann jag att testikelcancer i sig, hos detta relativt lilla antal patienter, inte föreföll vara förknippat med påverkan på spermiernas arvsanlag. Förebyggande cytostatika, 1–2 behandlingsomgångar, påverkade inte spermiernas arvsanlag, men mer intensiv cytostatikabehandling visade sig sänka DFI, dvs. sänka andelen spermier

med defekta arvsanlag. Denna effekt fanns kvar under de 5 år som patienterna följdes. Bukbestrålning, som innebär en mycket låg stråldos mot testikeln, orsakade en signifikant ökning av DFI som bestod i 2 år men som därefter normaliserades (Fig. 1).

I delarbete tre ville jag ytterligare undersöka om cancer-sjukdom i sig hade någon effekt på spermiernas arvsanlag. Till skillnad från de resultat jag hade fått, så hade flera andra studier pekat mot att såväl testikelcancer som annan elakartad sjukdom var förknippat med försämrat DFI. Vidare ville jag undersöka om de effekter som strålbehandling och cytostatikabehandling gav på spermiernas arvsanlag vid testikelcancerbehandling också kunde ses hos patienter med andra diagnoser. Patientproverna i arbete utgjordes av nedfrusna sparade spermieprov från 121 cancerpatienter som gett sitt medgivande till att en smärre mängd av deras nedfrusna spermier tinades och analyserades i forsknings-syfte. Dessa män erbjöds även att komma och lämna ett färskt prov. Av de 121 männen lämnade 58 män även ett färskt prov vilket möjliggjorde en jämförelse på individnivå av spermiernas arvsanlag före och efter behandling. Till skillnad från i Fertilitetsstudien så lämnades endast ett prov efter behandling och i genomsnitt hade det gått 3 år efter avslutad behandling vid provtillfället.

Majoriteten av de 121 männen hade behandlats för testikelcancer, men patienternas antal tillät att vi även kunde analysera den näst vanligaste elakartade sjukdomen hos män i 20–40 års ålder, Hodgkins lymfom. I arbete 3 analyserades spermernas arvsanlag med scsa.

Vi fann att såväl testikelcancer som Hodgkins lymfom var associerat med ett signifikant men måttligt förhöjt DFI, men de DFI-I-nivåer som sågs i medeltal är inte associerade med nedsatt fertilitet. Övriga diagnoser, som analyserades tillsammans, hade också ett lätt förhöjt DFI jämfört med friska män, dock inte statistiskt säkerställt.

Liksom i Fertilitetsstudien var effekten av onkologisk behandling glädjande nog begränsad. Resultaten relaterades till given onkologisk behandling på motsvarande sätt som i tidigare studier. Med en genomsnittlig uppföljningstid på tre år fann vi ingen effekt på spermernas arvsanlag, vare sig av cytostatikabehandling eller av strålbehandling. Att DFI inte sänktes av intensiv cytostatikabehandling, vilket sågs i arbete 1–2, kan möjligen förklaras av att patienterna i denna studie hade fått mer varierande cytostatikabehandling.

Delarbete fyra skiljer sig helt från de första tre. Inledningsvis omnämndes olika aspekter på frågan kring cancer och fertilitet. Huvudfrågeställningen kring kvaliteten på

spermernas arvsanlag är relaterad till spermernas förmåga att befrukta. Den andra aspekten rör eventuella risker för kommande barn. I arbete 1–3 fann vi att cancersjukdom i sig är förknippat med måttligt försämrad kvalitet på spermernas arvsanlag, att strålbehandling men inte cytostatikabehandling kan ha negativa effekter på spermernas arvsanlag, men vi kunde inte påvisa någon bestående, negativ effekt.

I avhandlingens sista arbete ville jag undersöka missbildningsfrekvensen hos barn vars fäder behandlats för cancer och särskilt studera de barn som tillkommit med assisterad befruktning. Det finns ett antal studier där man tittat på barn till män behandlade för cancer, och de flesta har inte visat någon ökad missbildningsfrekvens. Befintliga studier är dock relativt små och ingen har särskilt belyst frågan kring assisterad befruktning.

De omfattande befolkningsbaserade hälsoregister som finns i de skandinaviska länderna möjliggör unika registerstudier. I ett dansk-svenskt samarbetsprojekt har vi studerat missbildningsfrekvens och födelseutfall såsom födelsevikt och graviditetstid hos alla barn födda i Danmark och Sverige mellan 1994–2005.

Genom att sammankoppla ett flertal nationella register såsom cancerregistret, födelseregistret och multigenera-

tionsregistret, kunde vi identifiera de barn vars fäder haft cancer, de barn som tillkommit med assisterad befruktning och bilda fyra grupper av barn;

- Barn tillkomna på naturlig väg med fäder utan tidigare cancerdiagnos
- Barn tillkomna med assisterad befruktning med fäder utan tidigare cancerdiagnos
- Barn tillkomna på naturlig väg med fäder med tidigare cancerdiagnos
- Barn tillkomna med assisterad befruktning med fäder med tidigare cancerdiagnos

Studien är den största i sitt slag och innefattar totalt drygt 1,8 miljoner barn varav knappt 9 000 barn hade en far som haft cancer, och av dessa hade drygt 500 tillkommit med assisterad befruktning.

I studien fann vi 17% förhöjd missbildningsfrekvens hos barn vars fäder behandlats för cancer oavsett befruktningssätt, men den faktiska risken att få ett missbildat barn var låg, under 4%. Uppgifter kring fädernas behandling var inte tillgängliga. Riskökningen sågs dock även bland de cancerpatienter som behandlas enbart med operation, t.ex. hudcancer, varför den lätt förhöjda missbildningsfrekvensen möjligen är relaterad till sjukdomen i sig, snarare än dess behandling. Vi fann inga andra ökade risker för dessa barn,

vare sig avseende födelsevikt, eller för tidig födsel.

Liksom i tidigare studier såg vi att assisterad befruktning medför en lätt ökad risk för missbildning, men denna riskökning var den samma hos män som haft cancer som för andra män.

Som kliniskt verksam cancerläkare har jag nytta av de resultat som presenterades i mitt avhandlingsarbete. Vi har funnit att spermernas arvsanlag temporärt kan påverkas av onkologisk behandling, i synnerhet av strålbehandling, men någon bestående skada på spermernas arvsanlag såg vi inte. Detta fynd stöder rådande rekommendationer, att man bör undvika graviditet under eller i nära anslutning till behandling. Såväl resultaten som gäller kvaliteten på spermernas arvsanlag som den stora registerstudien talar starkt för att det för manliga canceröverlevare inte finns någon reell ökad risk med att skaffa barn, oavsett befruktningssätt.

Handledare

- Aleksander Giwercman, professor, Reproduktionsmedicinskt Centrum, UMAS
- Magdalena Cwikiel, bihandledare, dr Onkologiska kliniken, USiL

Medarbetare

- Jakob Eberhard, dr, Onkologiska kliniken, USiL
- Professor Eva Cavallin-Ståhl, Onkologiska kliniken, USiL
- Docent Lars Rylander, Inst för Yrkes-och miljömedicin, USiL

Publicerade arbeten

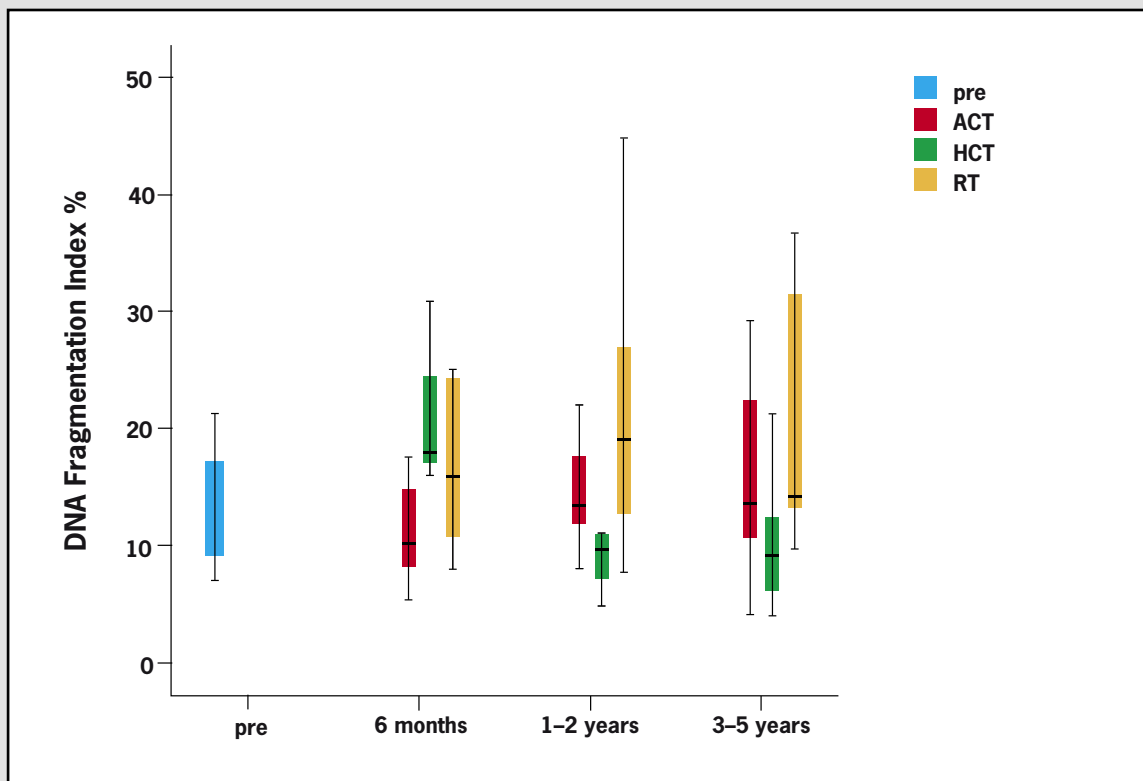
- **Ståhl O**, Eberhard J, Jepson K, et al. The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity. *Cancer* 2004; 100(6): 1137-44
- **Ståhl O**, Eberhard J, Jepson K, et al. Sperm DNA integrity in testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006 Dec;21(12): 3199-205
- **Ståhl O**, Eberhard J, Cavallin-Ståhl E, et al. Sperm DNA integrity in cancer patients; the effect of disease and treatment. *Int J Androl* 2008 Oct 30, e-publ

Arbeten som inte ingår avhandlingen:

- Eberhard J, **Ståhl O**, Giwercman Y, et al. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell

cancer: a longitudinal study. *Hum Reproduction* 2004 Jun; 19(6):1 418-25.

- Eberhard J, **Ståhl O**, Cwikiel M, Cavallin-Ståhl E et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr; 158(4): 561-70
- Eberhard J, **Ståhl O**, Cohn-Cedermark et al. Sexual function in men treated for testicular cancer. *Journal of Sexual Medicine* publ. on line april, 2009
- Ashim EL, Giwercman A, **Ståhl O**, et al. The RsaI polymorphism in the estrogen receptor-beta gene is associated with male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep; 90(9): 5343-8
- Giwercman A, Lundin KB, **Ståhl O** et al. Linkage between androgen receptor gene CAG trinucleotide repeat length and testicular germ cell cancer histological type and clinical stage. *Eur J Cancer* 2004 Sep; 40(14): 2152-8
- **Ståhl O**, Eberhard J, Giwercman A. Testicular Cancer. In *Andrology for Clinicians*. Hargreave T, Comhaire F, Schill W (Eds). Springer Verlag 2006. ■



Figur 1. Kvaliteten hos spermernas arvsanlag, DFI, hos testikelcancerpatienter i relation till behandling och uppföljningstid. Pre=endast operation, ACT=1-2 behandlingsomgångar med cytostatika, HCT= > 2 behandlingsomgångar med cytostatika, RT=stråbehandling

Resistenta pneumokocker i Malmö

PERCY NILSSON WIMAR *Överläkare, Barn- och ungdomscentrum, UMAS*

Bakgrund

Det är mer än 80 år sedan upptäckten av penicillin gjordes. Denna upptäckt revolutionerade behandlingen av infektionssjukdomar. Från att ha varit sjukdomar med hög dödlighet blev dessa sjukdomar plötsligt behandlingsbara och gjorde att man t.o.m. kunde behandlas i hemmet för svåra infektioner. Men många olika bakteriearter har efter hand lärt sig att på olika sätt bli motståndskraftiga mot antibiotika.

Infektion med pneumokocker är den vanligaste bakteriella orsaken till ofta förekommande infektioner. Som barnläkare möter jag dagligen barn med öron- eller lunginflammation orsakade av pneumokocker, men ibland också barn med allvarliga och livshotande infektioner som

också är orsakade av pneumokocker, t.ex. hjärnhinneinflammation. I Sverige är allvarlig pneumokocksjukdom bland äldre fortfarande den vanligaste infektionssjukdomen med dödligt förlopp.

För 40 år sedan var alla pneumokock-stammar känsliga för penicillin. Pneumokock-isolat med nedsatt känslighet för penicillin (PNSP), beskrevs första gången 1967 från Australien. Under 1970- och 80-talet har PNSP-stammar spridit sig globalt och utgör ett hot mot att i sjukvården kunna behandla vanliga och livshotande infektioner med penicillin. På Island såg man en snabb ökning av PNSP i början av 1990-talet, och denna ökning orsakades av att en tidigare internationellt känd resistent pneumokockstam importerades från Spanien (Spain6B). Något år senare

uppmärksammades en ökning i förekomsten av PNSP i Malmö.

Molekylärbiologiska studier

PNSP-isolat från Malmöpatienter från åren 1994–1995 undersöktes på mikrobiologiska avdelningen UMAS avseende vanliga karakteristika och epidemiologiska basdata. Dessutom utvecklades en metod att bestämma bakteriens arvsanlag i PNSP-isolat. Resultaten från det första arbetet pekade på att ett flertal distinkta pneumokock-stammar varit i omlopp i Malmö, till skillnad från i Island där ökningen hade varit orsakad av huvudsakligen en specifik stam.

Pneumokocker har sex penicillin bindande proteiner (PBP), vars normala funktion är att delta i uppbyggnaden av cellväggen hos bakterien. När penicillin binder sig till bakteriens PBP hämmas den normala cellväggsuppbyggnaden och bakterien dör. Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin har förändrade arvsanlag för PBP som medför förändrad aminosyrasammansättning inom kritiska delar av PBP vilket kan leda till minskad möjlighet att binda till penicillin. Vi undersökte tre av PBP-arvsanlagen hos 1168 pneumokock-isolat från Malmöpatienter insamlade 1995–99. Vi fann 52 pbp1a-, 16 pbp2b-, och 55 pbp2x-typer.

Många pbp-typer återfanns hos både känsliga och pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin. Detta indikerar att känsliga och motståndskraftiga isolat i de olika är relaterade vad det gäller PBP-arvsanlagen. När vi jämförde ett fingeravtryck av hela arvsmassan hos Malmöpatienternas pneumokock-stammar med internationellt funna stammar, fann vi att hälften av PNSP-isolaten var relaterade till fyra väldefinierade internationella stammar (Spain9V, Spain23F, Spain6B och Taiwan19). Vi fann också att PBP-arvsanlag från de internationellt funna pneumokock-stammarna i mycket stor utsträckning (87%) av PNSP-isolaten från Malmöpatienter. Vår slutsats blev att ökningen i nedsatt känslighet mot penicillin bland pneumokocker i Malmö är delvis orsakad av en import och spridning av internationella pneumokock-stammar. Dessutom pekar våra resultat på att överföring av PBP-arvsanlag mellan pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin och känsliga pneumokocker har varit av betydelse för spridningen av nedsatt känslighet mot penicillin bland pneumokocker som finns spridda bland Malmöpatienter.

Vi har också gjort en uppföljning av förekomsten av PNSP-isolat från Malmöpatienter under en 10-års period 1995–2004 och relaterade förekomsten av PNSP med anti-

biotikaförbrukningen i Malmö. Andelen PSNSP-isolat ökade till 14 % av total antalet pneumokocker 1996 och har sedan dess legat mellan 12 och 19 %. Den totala förskrivningen av antibiotika gick ner 28 % mellan 1994 och 2004 i Malmö. Hos barn under 4 år var nergången i antibiotikaförskrivning ännu större (52 %). Förbrukningen av alla antibiotikagrupper visade en tydlig nergång. Men 2 grupper av antibiotika, trimetoprim-sulfa och makrolider visade den största nergången (67 resp. 72 %). Just dessa två antibiotikagrupper har visat sig ha ett starkt samband med förekomsten av PSNSP i andra länder. Genom erfarenheter från andra länder är förhoppningen att en nedgång i antibiotikaförbrukning skulle kunna resultera i en minskad förekomst av pneumokocker med nedsatt känslighet mot penicillin. Detta har inte kunnat visas i Malmö under studieperioden.

Förskolors roll för spridningen av pneumokocker

Reservoaren för pneumokocker i befolkningen utgörs framför allt av att bakterierna finns i nashålan bland barn i förskoleåldern. I Malmö utgör barn yngre än 6 år mer än 80 % av bärarna av PSNSP. I ett försök att minska spridningen initierades ett åtgärdsprojekt 1995. Om ett förskolebarn visar sig vara PSNSP-bärare tar man prover på de andra barnen i

samma förskolegrupp. De barn som visar sig vara PSNSP-bärare får stanna hemma tills bakterierna försvunnit. Det andra arbetet baseras på undersökningar av 63 förskolor under studietiden 1995–97 i Malmö och Vellinge. Av 2 912 undersökta barn var 42 % bärare av pneumokocker och 13 % var bärare av PSNSP. En enkät som personalen på förskolorna svarat på utvärderades, men någon riskfaktor för spridningen av pneumokocker kunde inte påvisas avseende byggnadsstandarden eller hygien. Däremot utgjorde åldern på barnen en statistisk signifikant riskfaktor för bärarskap av pneumokocker. Ju yngre barnen var på förskolorna, desto oftare var de bärare av pneumokocker i nashålan.

Epidemiologiska studier

Antibiotikaförskrivningens och socioekonomiska faktorer betydelse för spridningen av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin undersöktes i en epidemiologisk studie i Malmö. Vi fann ett samband mellan antalet PSNSP-fall och antalet barn i olika bostadsområden motsvarande församlingarna i Malmö. Genom att undersöka förekomsten av PSNSP-fall per 1000 barn fann vi ett samband med antibiotika förskrivningen (Fig. 1). Ett direkt samband mellan förekomsten av PSNSP-fall/1000 barn och en privilegierad socioekonomisk situation kunde inte påvisas.

Däremot fanns det ett indirekt samband, eftersom vi fann en positiv korrelation mellan förbrukningen av antibiotika och medelinkomsten. Invånarna i områden med hög medelinkomst konsumerar mer antibiotika, och i områden med en hög antibiotika förbrukning finner man en högre förekomst av PSNSP-fall per 1000 barn. Vår slutsats från denna studie blev att en fortsatt återhållsamhet med förskrivning av antibiotika är den viktigaste förebyggande metoden för att hindra spridningen av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin.

I ett senare arbete har vi undersökt vilka faktorer som hos familjer påverkar förbrukningen av antibiotika hos barn. I denna studie analyserades en enkät som besvarats av 8700 föräldrar till 4-åriga barn i Malmö mellan 1999 och 2004. Hälften av barnen hade fått minst en antibiotikakur senaste året. Den starkaste faktorn för om barnet hade fått antibiotika var om barnet varit utsatt för passiv rökning från föräldrarna. Tidigare hade andra forskare kunnat påvisa samband mellan passiv rökning och infektioner, men detta var första gången ett samband kunde påvisas mellan passiv rökning och förbrukning av antibiotika. Andra faktorer som signifikant påverkade om barnet hade fått antibiotika var om det gick på förskola, om båda föräldrarna hade arbete och om föräldrarna var födda i Sverige.

Betydelse

Pneumokocker orsakar vanligt förekommande infektioner som drabbar nästan alla barn innan de fyllt tre år. Dessutom orsakar pneumokocker de mest fruktade infektionerna vi möter, som t ex hjärnhinneinflammation. Därför blev det stor oro när det visade sig att pneumokocker i Malmö började få nedsatt känslighet för penicillin. Genom att vi visade att det inte bara var frågan om att vi hade importerat en speciell stam av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin som fallet var på Island, så har arbetet att förhindra spridningen av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin kunnat riktas in på den viktigaste faktorn, nämligen antibiotikaförbrukningen i samhället. Arbetet med att använda antibiotika på ett rationellt sätt görs på flera olika sätt, bla. genom STRAMA (Strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens) Alternativa åtgärder skulle kunna innefatta introduktionen av ett nytt pneumokockvaccin i Malmö, som påbörjats i år. Två nyligen publicerade studier visar dock att vaccination inte säkert resulterar i en minskning av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin. Dessutom pågår i Skåne ett åtgärdsprogram på förskolor, där barn som visar sig vara bärare av PSNSP får vara hemma till de är smittfria.

Ytterligare en faktor som är av betydelse för barns

antibiotikaförbrukning fann vi i passiv rökning. Sambandet mellan antibiotikaförbrukning och passiv rökning kan användas för information till rökande föräldrar och kanske inte bara leder till en minskad antibiotikaförbrukning, men också en framtida bättre hälsa för föräldrarna.

Handledare

- Martin H Laurell, överläkare, Smittskydd Skåne

Medarbetare:

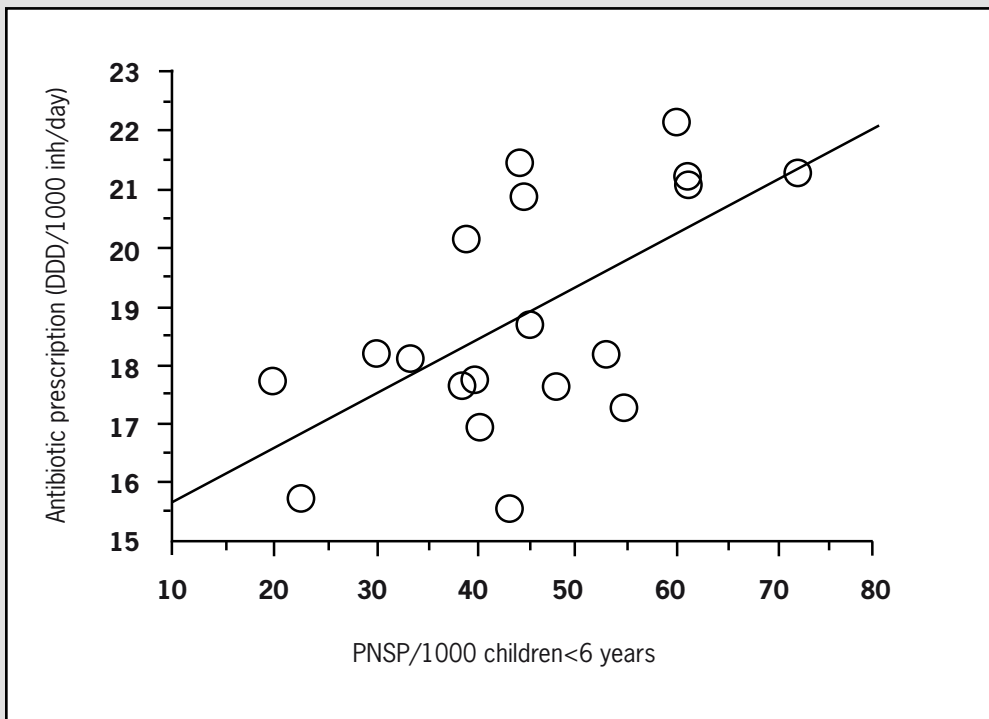
- Lisbeth Elfström, biomedicinsk analytiker, Klinisk mikrobiologi, UMAS
- Farhad Ali Khan, Socialmedicinsk enhet, UMAS

Publicerad arbeten

- Jansson L, **Nilsson P** and Olsson M. Socioeconomic environmental factors and hospitalization for acute bronchiolitis during infancy. *Acta Paediatr* 2002; 91: 335-338
- **Nilsson P**, Laurell M. Several different clones present during the penetration phase of resistant *Streptococcus*

pneumoniae in the city of Malmö, Sweden. *Microb Drug Resist* 1999; 5(1):37-43

- **Nilsson P**, Laurell M. Carriage of penicillin-resistant *S. pneumoniae* by children in day-care centers during an intervention program in Malmö, Sweden. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2001; 20:1144-9
- **Nilsson P**, Laurell M. Impact of Socioeconomic Factors and Antibiotic Prescribing on Penicillin Nonsusceptible *S. pneumoniae* in the city of Malmö. *Scand J Infect Dis* 2005; 37:436-441
- **Nilsson P**, Laurell M. A 10-year follow-up of penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae* during an intervention program in Malmö, Sweden. *Scand J Infect Dis* 2006; 38:838-44
- **Nilsson P**, Köhler M, Östergren P-O, Ali Kahn F. Children exposed to environmental smoking have a higher antibiotic consumption. *Vaccine* 2007 Mar 22; 25(13):2533-5. Epub 2006 Sep 20
- Åstrand R, Sveger T, **Nilsson P**. *Haemophilus meningitis* in a six-month-old boy vaccinated against Hib. *Scand J Infect Dis* 2007; 39(8):743-4 ■



Figur 1. Samband mellan PNP per 1 000 barn och antibiotikaförskrivning i Malmös olika bostadsområden (församlingar). Ju större antibiotikaförbrukning, desto mer pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin.

Behandling av patienter med främre korsbands-skada – är rehabilitering och operativ behandling mer framgångsrik än enbart rehabilitering?

RICHARD FROBELL *Med. Dr. Ortopedi, IKVL, Lunds universitet & Ortopedkliniken, Helsingborgs lasarett*

JAG VILL INLEDNINGSVIS tacka för det stöd jag fått av Region Skåne i mitt avhandlingsarbete. Min tid som doktorand avslutades i december 2007 då jag försvarade min avhandling ”Treatment and Outcome of Anterior Cruciate Ligament Injuries – Truth or Consequences”. För närvarande befinner jag mig i Salzburg för en PostDoc vid Paracelsus Medical University.

Introduktion

Det främre korsbandet (på engelska: Anterior Cruciate Ligament, ACL) är ett av två korsband i knäleden. Dess huvudsakliga funktion är att stabilisera knäet i riktning framåt-bakåt (dvs. hindra lårbenet att glida framåt i förhållande till underbenet) samt i rotation. Det främre korsbandet är ca

8 mm tjockt, ungefär 35 mm långt och dess förlopp genom knäleden gör att spontan läkning efter skada endast sker i ett fåtal fall.

En främre korsbandsskada drabbar främst unga, aktiva individer. På kort sikt orsakar en obehandlad skada vickningsepisoder och instabilitet. Dessa symptom kan i hög grad lindras av strukturerad rehabilitering, med eller utan tillägg av operation. På längre sikt drabbas emellertid varannan individ av artros (ledsvikt) oavsett operativ eller icke-operativ behandling.

Idag finns inga vetenskapliga resultat som stödjer att operativ rekonstruktion av ett skadat främre korsband ger bättre resultat än andra behandlingsmetoder. Trots det rekommenderas vanligen operation som behandling,

särskilt för unga aktiva individer.

Huvudsyftet med min avhandling var att undersöka årlig förekomst samt tidiga konsekvenser av akut främre korsbandsskada i knäleden samt att, tillsammans med mina handledare, planera och genomföra en klinisk studie med slumpvis fördelning (randomiserad kontrollerad studie) mellan operativ och icke-operativ behandling: KANON-studien. Rekrytering av patienter har skett vid Helsingborgs lasarett och vid Universitetssjukhuset i Lund med all uppföljning vid Helsingborgs lasarett.

Varannan individ med ACL-skada får fel diagnos i det akuta skedet

Avhandlingens första delarbete visar att den årliga förekomsten (incidensen) av främre korsbandsskada är nära tre gånger högre än tidigare känt, 81 per 100 000 individer i åldrarna 10–64 år. Ökningen beror sannolikt till stor del på att varannan patient med främre korsbandsskada, verifierad med magnetkamera (MR) undersöks (Fig. 1), inte upptäcktes vid den kliniska undersökningen på ortopedens akutmottagning.

Arbetet baserades på en studie genomförd 2002 och idag har användandet av MR-undersökningar vid denna typ av skador ökat. Trots det bör det akuta omhändertagandet av

dessa patienter förbättras genom ändrade rutiner och utbildning.

ACL-skadan är endast en del av problemet

Tidigare har man visat att endast ca 10–20 % av alla främre korsbandsskador är isolerade skador (dvs. skada enbart på det främre korsbandet), vanligast är associerade skador på menisker och sidosledband. Genom att använda MR i det akuta skedet efter skada visade vi att 60 % av alla främre korsbandsskadade knän även drabbas av små frakturer och att i stort sett alla (98 %) har benmärgsskador, s.k. lesioner (Fig. 2).

Genom att använda en tämligen ny teknik för att mäta olika strukturer via MR, visade vi även att benmärgslesionerna finns kvar i nästan 2/3 av knäna ett år efter skada, oavsett behandling. Den nya tekniken gör det även möjligt att mäta broskets tjocklek, yta och volym samt förändringar i dessa mått över tid. Vi fann en konstant förändring av ledbrösket i två olika regioner av knäleden ett år efter skada. Förändringar i brosket var mer framträdande hos dem som behandlats med operation jämfört med dem som behandlats med enbart rehabilitering.

Det skadade främre korsbandet är således endast en del av ett större skadepanorama, vilket måhända delvis förkla-

rar varför risken för knäartros är hög även efter behandling av det skadade korsbandet. Framtida forskning och behandling bör fokusera på hela den skadade knäleden och inte enbart på ett skadat främre korsband.

Förlängd läkning efter operativ behandling?

Operativ rekonstruktion av det skadade främre korsbandet, utförd inom 10 veckor efter skada, visade sig vara en oberoende riskfaktor för fördröjd minskning av såväl ledsvullnad som benmärgslesioner och lokala förändringar i ledbrösket ett år efter skada. Utvecklingen över längre tid är inte känd och slutsatser är därför svåra att göra.

En möjlig och sannolik slutsats är emellertid att individer med tidig rekonstruktion av främre korsbandet bör undvika idrott och andra aktiviteter som innebär hög belastning på knäleden under de första 12 månaderna efter skada. Våra resultat behöver emellertid upprepas i studier designade för ändamålet innan mer konkreta slutsatser kan dras.

Återgång i idrott efter skada återspeglar inte nödvändigtvis symptomfrihet

Återgång i idrott används ofta som ett mått på behandlingsframgång för främre korsbands-skadade individer. Vi fann

dock att fotbollsspelare som tidigare drabbats av knäskada rapporterar sämre knäfunktion än sina oskadade lagkamrater, trots att de aktivt spelar fotboll på samma nivå. Detta innebär att återgång i idrott sannolikt inte är ett bra mått på symptomfrihet eller återvunnen knäfunktion och därför bör användas med försiktighet. Eventuellt betyder det att dessa individer är aktiva i för knäleden högt belastande aktiviteter trots sina symptom, vilket kan bidra till ökad risk för framtida knäartros.

Bevisbaserad behandling kräver stora resurser – men är nödvändig

Kontrollerade kliniska studier med slumpvis fördelning mellan olika behandlingar är de enda vedertagna vetenskapliga redskapen för att visa en behandlings effektivitet jämfört med placebobehandling (låtsas-operation) eller annan etablerad behandling. Arbetet med KANON-studien inleddes 2001 och först idag publiceras resultaten. Denna studiedesign är således kostsam, krävande och tidsödande, men ett allmänt krav vid exempelvis introduktion av nya läkemedel. Däremot föreligger inget liknande krav på etablering eller introduktion av operativa metoder. I den mån det är möjligt bör emellertid även vissa operativa behandlingar utvärderas på liknande sätt. Under de senaste

12 månaderna har 3 rapporter som utvärderat effekten av operativ behandling (en avseende knäleds operation och två avseende rygg operation) publicerats i en av världens högst ansedda medicinska tidskrifter, New England Journal of Medicine. Samtliga har använt låtsasoperation som kontrollbehandling och samtliga har rapporterat likvärdiga resultat av de båda behandlingarna. Operation har således en stor låtsas (placebo)-effekt vilken ytterligare bör utvärderas vetenskapligt.

Denna avhandling visar att det är fullt möjligt att genomföra en slumpvis kontrollerad klinisk studie jämförande operativ och icke-operativ behandling av hög kvalitet i Region Skåne. Vi har även underlättat för liknande framtida studier genom att beskriva resultatet av rekryteringsprocessen i vår studie. Forskare som vill genomföra en studie liknande KANON-studien bör räkna med att behöva undersöka minst fem patienter för att inkludera en i sin studie.

Slutsats

I Sverige skadar uppskattningsvis knappt 6 000 unga individer sitt knä och sitt främre korsband varje år. Femton till tjugo år senare, då dessa individer fortfarande är unga, kommer 3 000 av dessa åter att söka vård för knäartros, orsakad

av denna ursprungsskada. Idag finns få eller inga vetenskapliga belägg för hur en främre korsbandsskada skall eller bör behandlas. Ingen behandling har heller visats kunna skydda mot framtida artrosutveckling. Inom ramen för KANON-studien har vi samlat röntgen, magnetkamera-bilder samt ledvätska, blodserum och urin som komplement till uppgifterna om smärta, funktion och aktivitet. Ett omfattande arbete tar nu vid för att utreda vad som händer med både individ och knäled under det tidiga förloppet efter främre korsbandsskada. Fler analyser inom ramen för KANON-studien, men även fler studier av hög vetenskaplig kvalitet, är nödvändiga för att skapa väl förankrade riktlinjer för behandling av denna vanliga skada som orsakar allvarliga fysiska problem, både på kort och på lång sikt. Hela avhandlingen finns tillgänglig som PDF på <http://www.lu.se/o.o.i.s?id=12588&postid=610337>

Handledare

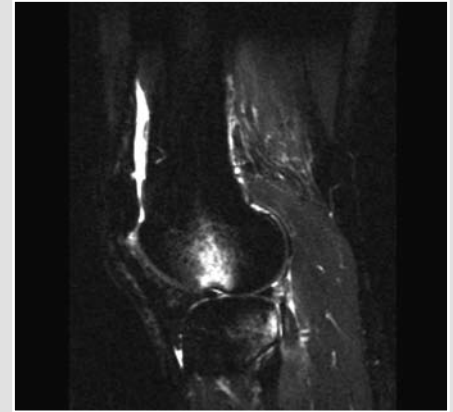
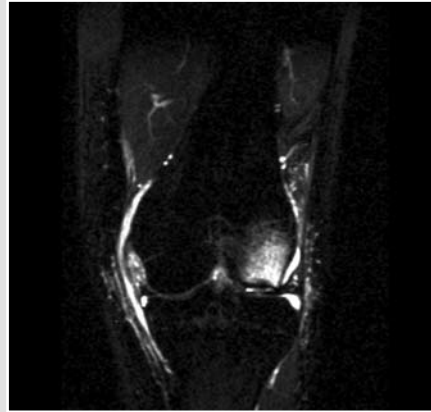
- Stefan Lohmander, professor, IKVL, Lunds universitet
- Ewa Roos, professor, Institute of Sports Science and Clinical Biomechanics, University of Southern Denmark, Odense, Danmark
- Harald Roos, docent, IKVL, Lunds universitet

Publicerade arbeten

- **Frobell RB**, Lohmander LS, Roos HP. Acute rotational trauma to the knee: poor agreement between clinical assessment and magnetic resonance imaging findings. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17(2): 109-14
- **Frobell RB**, Roos HP, Roos EM, et al. The acutely ACL injured knee assessed by MRI: are large volume traumatic bone marrow lesions a sign of severe compression injury? *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(7): 829-36
- **Frobell RB**, Le Graverand MP, Buck R, et al. The acutely ACL injured knee assessed by MRI: changes in joint fluid, bone marrow lesions, and cartilage during the first year. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17(2): 161-7
- **Frobell RB**, Svensson E, Gothrick M, Roos EM. Self-reported activity level and knee function in amateur football players: the influence of age, gender, history of knee injury and level of competition. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; Jul 16(7): 713-19
- **Frobell RB**, Lohmander LS, Roos EM. The challenge of recruiting patients with anterior cruciate ligament injury of the knee into a randomized clinical trial comparing surgical and non-surgical treatment. *Contemp Clin Trials* 2007; 28(3): 295-302 ■



Figur 1. En främre korsbandsskada inträffar i samband med fotboll (vänster), den vanligaste aktiviteten associerad med denna skada i Sverige. Till höger visas en magnetkamera (MR)-bild av ett främre korsbandsskadat knä. Pilen pekar på det skadade främre korsbandet som, om det vore helt, skulle ha varit sträckt upp emot sitt fäste på lårbensdelen av knäleden.



Figur 2. Magnetkamera (MR) bilder av ett främre korsbandsskadat knä i akutskedet. Bilderna är tagna med en sekvens känslig för vätska där den feta benmärgen blir svart och vätska (blod, vävnadsvätska etc.) blir vit. På sidobilden (sagittal, vänster) ses intrycknings- (impressions-) benbrottet tydligt i lårbensdelen av knäet (pilen) -och på bilden tagen rakt framifrån av samma knä i samma position (coronar, höger) pekar pilen på benmärgslesionen som orsakats av skadan.

Hur blir vi bättre på att upptäcka och förhindra ärftlig äggstockscancer?

SUSANNE MALANDER *Med Dr. tf Överläkare, Verksamhetsområde Onkologi, onkologiska klinikkens gynsektion, USiL*

Bakgrund

I Sverige drabbas nästan 800 kvinnor varje år av äggstockscancer. Sjukdomen är lömsk då den ger diffusa symtom och därför inte upptäcks förrän sent och i avancerade stadier av sjukdomen. Behandlingen för äggstockscancer är i första hand kirurgisk. Ofta ges tilläggsbehandling med cellhämmande läkemedel (cytostatika) i syfte att förhindra återfall. Äggstockscancer är i början av behandlingen vanligtvis känslig för cellhämmande läkemedel, men många patienter drabbas av återfall varvid tumören oftast uppvisar en ned-satt känslighet för cellhämmande läkemedel pga. förvärvad motståndskraft mot läkemedlet. Överlevnadstiden 5 år efter att diagnosen för har ställts är för hela patientgruppen idag ca 40 %, men med stora skillnader mellan patienter

som har sjukdomen i olika tumörstadier. Tumörer som upptäcks tidigt – i stadium I och då tumören är begränsad till äggstocken – visar en 5-årsöverlevnad på 80 %.

Ärftlig äggstockscancer

Ärftlighet är en stark riskfaktor för äggstockscancer. Minst 10-15 % av tumörerna beräknas vara ärftligt orsakade. I dessa fall är förändringen nedärvd från en förälder och finns i samtliga kroppens celler. Bland barnen bär 50 % det förändrade anlaget och de har alltså ökad risk att drabbas av cancer. Ärftlig äggstockscancer finns i tre hittills identifierade former; en är associerad med bröstcancer i ärftlig bröst-äggstockscancer (HBOC), en är kopplad till tjocktarmscancer/livmodercancer vid hereditär nonpolyposis colorectal-

cancer (HNPCC) samt en som uppvisar enbart äggstockscancer orsakad av ännu ej identifierade gener. Kvinnor i allmänhet har ca 1 % risk att drabbas av äggstockscancer. Vid HBOC och HNPCC ökar riskerna 10–40 gånger med livstidsrisker på 20–40 % vid HBOC och 10–20 % vid HNPCC. Det är av vikt att identifiera dessa kvinnor dels för att kunna förhindra de vanligare tumörformerna bröstcancer och tarmcancer och dels för att förhindra tumörsjukdom hos familjemedlemmar.

Äggstockscancer associerad med HBOC

I mitten på 90-talet identifierades med hjälp av kopplingsanalys de två arvsanlagen BRCA1 och BRCA2. Dessa arvsanlag spelar en central roll i cellernas reparation av arvsanlaget och sjukdomsassocierade varianter av dessa arvsanlag beräknas utgöra orsaken till 70–80 % av all ärftlig äggstockscancer. Den högsta risken för äggstockscancer finns hos personer som ärvt en sjukdomsassocierad variant av i BRCA1 genen.

HNPCC-associerad äggstockscancer

HNPCC är ett cancersyndrom (en grupp av sjukdomssymtom som hör ihop och som uppträder tillsammans hos en och samma patient mer frekvent än som kan förklaras av

slumpen). HNPCC innehåller flera tumörformer med de högsta riskerna för cancer i tjocktarm (colorektalcancer) och livmoder (endometriecancer). HNPCC-associerad äggstockscancer uppkommer tidigt, patienterna har medelåldern 45 år då diagnosen sätts. HNPCC orsakas också av felaktig reparation av arvsmassan (DNA) med sjukdomsassocierade varianter i arvsanlaget för MMR. Man kan utnyttja detta diagnostiskt genom att färga tumörvävnaden för uttrycket av arvsanlaget för MMR. Tumörer som orsakats av en sjukdomsassocierad variant av MMR-anlaget förlorar uttrycket och signalerar härmed genom ett färgomslag vilken den bakomliggande skadan på arvsanlaget är.

För att avgöra hur vanligt det är med ärftlighet kopplad till äggstockscancer inom HBOC syndromet, kartlade vi i den första studien förekomsten av sjukdomsassocierade varianter i arvsanlagen för BRCA1 och BRCA2 i en framåtblickande studie av och på varandra direkt följande patienter som insjuknade i äggstockscancer i Södra sjukvårdsregionen under 2 år. Sjuk- och familjehistoria insamlades via frågeformulär. Analys av förekomsten av sjukdomsassocierade varianter utfördes i blod från 161 patienter som insjuknat i äggstockscancer. Sjukdomsassocierade varianter som var associerade med insjuknande i HBOC identifierades hos 13 patienter. Vi kunde i denna studie fastslå att:

- minst en av tio patienter med äggstockscancer har ärftlighet för sjukdomen vilket är en hög andel, och vilket understryker betydelsen av att efterhöra en familjehistoria hos dessa patienter.
- de ärftliga tumörerna uppkom vid en medelålder av 57 år, vilket är 10 år tidigare än när de icke-ärftliga tumörerna typiskt uppträder.
- familjehistorien är viktig också i högre (>50 år) ålder för att identifiera dessa individer och erbjuda kontrollprogram/förebyggande kirurgi.

Vi fortsatte arbetet genom att i samma grupp av patienter kartlägga frekvensen av sjukdomsassocierade varianter i arvsanlagen för MMR. Vi analyserade tumörprover från patienterna avseende varianter av arvsanlagen för BRCA1 och BRCA2 i. Målsättningen var att studera bidraget av sjukdomsassocierade varianter i arvsanlaget för MMR till insjuknandet, och därmed betydelsen av HNPCC i en oselecterad patientgrupp med äggstockscancer. Studien påvisade förlust av uttrycket av arvsanlaget för MMR i 3 % av tumörerna. Även hos dessa patienter förelåg en familjehistoria som var förenlig med HNPCC och sjukdomsassocierade varianter som diagnostiserade sjukdomen. Dessa patientfall hade dock missats inom rutinsjukvården. Studien visar att:

- HNPCC är en ovanlig orsak (endast 3 %) till äggstockscancer.
- Dessa tumörer uppkommer tidigt, typiskt i åldern 40–45 år.

Att påvisa att en äggstockscancer kan kopplas till HNPCC ger en unik möjlighet att förhindra att patienten senare drabbas av de betydligt vanligare förekommande tumörformerna tarmcancer och livmodercancer, såväl som en andra tumörformer hos dessa patienter som hos deras familjemedlemmar.

Ärftlig cancer kopplas vanligen till låg insjuknandeålder och särskilt gäller detta de äggstockscancrar som påvisats vid HNPCC. För att kartlägga frekvensen tog vi prov på tumören från alla de 98 kvinnor i Södra sjukvårdsregionen som under åren 1973–2000 diagnostiserats med tarmcancer före 40 års ålder. Kunskapen om dessa tumörers karakteristika är dålig och vi kunde påvisa en ökad andel tumörer av de histologiska typerna endometrioid och mucinös äggstockscancer. Felaktig DNA-reparation påvisades i 6 av 98 tumörer

Man kan därmed dra slutsatsen att i den yngsta patientgruppen, dvs. de under 40 år, så är den ärftliga orsaken till cancerutvecklingen mer förekommande i HNPCC- än i HBOC -syndromet .

Eftersom diagnosen för många patienter med ärftlig äggstockscancer idag missas inom sjukvården, så önskade vi även undersöka om man genom nya mätmetoder, som kan kartlägga mängden ärftligt material i hela arvsmassan, kan påvisa mönster som gör det möjligt skilja ut de ärftliga äggstockstumörerna och skilja HBOC tumörer från HNPCC tumörer.

Tumörprover från äggstockscancer från 12 patienter med HBOC och 10 patienter med HNPCC jämfördes med prover från 25 icke-ärftliga äggstockstumörer. Medan de flesta patienterna med HBOC-associerade och icke-ärftliga tumörer visade många och komplexa ärftliga förändringar visade gruppen av patienter med HNPCC en annan, enklare profil av ärftliga förändringar. Tillskott av extra ärftligt material var vanligare i de icke-ärftliga tumörerna, medan förluster var vanligare i de ärftliga äggstockstumörerna. Således påvisades att det finns skillnader i ärftliga förändringar mellan grupper av patienter med olika typer av äggstockscancer. Dessa resultat behöver nu utvärderas och bekräftas genom studier av grupper av andra patienter och analysmetoder som kan användas i rutinsjukvården måste utvecklas.

Sammanfattning och betydelse för vården

Identifiering av ärftlig äggstockscancer har stor betydelse inom sjukvården för att förhindra nya tumörer hos indivi-

den och i familjen. Möjligheten att genom kontrollprogram och förebyggande kirurgi förhindra äggstockscancer samt bröstcancer i HBOC familjer är välkänd, medan möjligheten att förhindra tarmcancer och livmodercancer i HNPCC familjer är mindre känd. De studier vi hittills har gjort har kunnat visa att:

- I en inte i förväg utvald patientgrupp med äggstockscancer bär 10% av patienterna sjukdomsassocierade varianter i arvsanlagen för HBOC och ytterligare 2% av patienterna har sjukdomsassocierade varianter kopplade till arvsanlagen för HNPCC.
- Medelåldern för patienter som diagnostiseras med de HBOC-associerade tumörerna är högre (55–60 år), än för de patienter som diagnostiseras med HNPCC associerade tumörerna (40–45 år).
- Hos kvinnor som utvecklar äggstockscancer före 40 års ålder är fortfarande de ärftliga fallen i minoritet, men våra resultat indikerar att HNPCC är en lika vanlig orsak som HBOC till äggstockscancer hos unga kvinnor.
- Äggstockscancer är en genetiskt komplex sjukdom. Vi har i en genprofileringsstudie kunnat visa att förluster av genetiskt material är vanligare i ärftlig, än i spontant uppkommen äggstockscancer.

Handledare

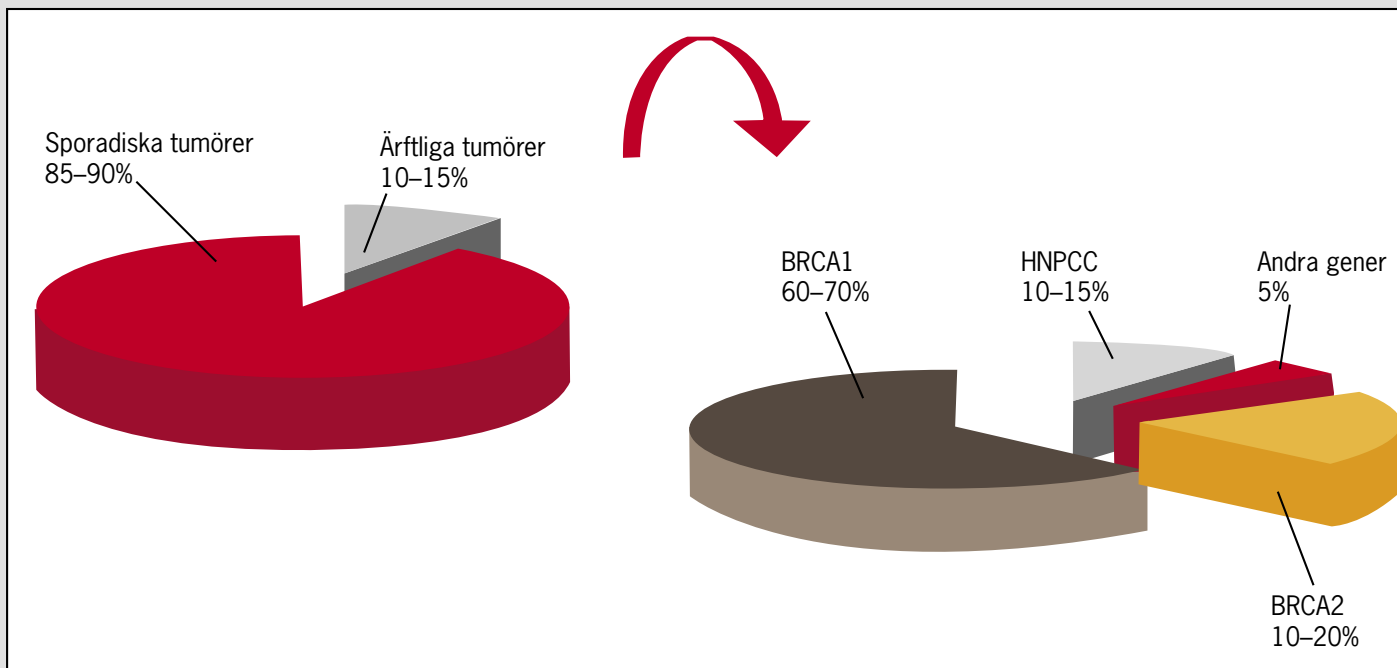
- Mef Nilbert, professor, avd. för Onkologi, IKVL, USiL
Åke Borg, professor, avd. för Onkologi, IKVL, Lund universitet
- Mona Ridderheim, leg. läk., specialist i onkologi/gynekologisk onkologi, Med. Dr., Director Clinical Development Oncology Medicines Development Centre, GlaxoSmithKline Research and Development

Medarbetare

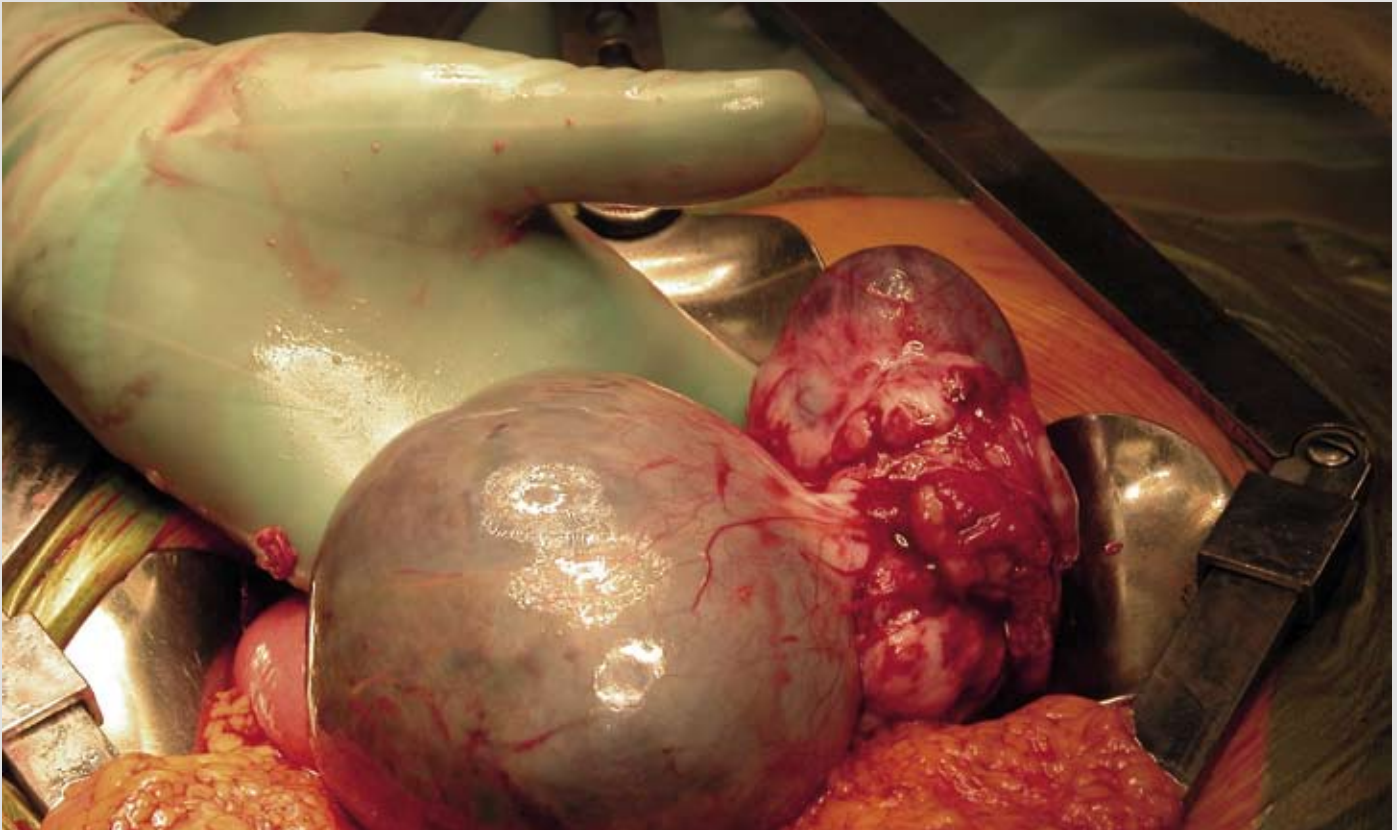
- Håkan Olsson, professor, avd. för Onkologi, IKVL, Lunds universitet och Onkologiska klinik USiL
- Anna Måsbäck, överläkare, Med. Dr., Patologiska kliniken, USiL
- Eva Rambech, laboratorieingenjör, avd. för onkologi, IKVL, Lunds universitet
- Katarina Domanska, med. stud., fo. stud., Lunds universitet

Publicerad arbeten

- **Malander S**, Ridderheim M, Masback A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, Nilbert M, Borg A. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur. J. Cancer* 2004; 40(3): 422-8
- **Malander S**, Rambech E, Kristoffersson U, Halvarsson B, Ridderheim M, Borg A, Nilbert M. The contribution of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome to the development of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101(2): 238-43
- Domanska K, **Malander S**, Måsbäck A, Nilbert M. Ovarian Cancer at Young Age; the contribution of mismatch-repair defects in a population-based series of epithelial ovarian cancer before age 41. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17(4): 789-93
- **Malander S**, Domanska K, Staaf , Karlsson A, Borg Å, Jönsson G, Nilbert M. Genetic profiles allow distinction of hereditary ovarian cancer. Manuskriptet är inskickat för publicering ■



Figur 1. Förekomsten av ärftlig respektive allmänt förekommande äggstockscancer samt de gener som är involverade i den ärftliga formen.



Figur 2. Operationsbild som visar en äggstock med tumör (med tillstånd från C Borgfeldt, Kvinnokliniken Usil)

Tidigare skrifter i serien:

Skriftserie nr 5: Psykiatri i Skåne och Södra sjukvårdsregionen

Utgiven oktober 2008

Skriftserie nr 4: Barn och barnens sjukdomar

Utgiven november 2006

Skriftserie nr 3: Skelett och muskulatur

Utgiven november 2005

Skriftserie nr 2: Cancer

Utgiven oktober 2004

Skriftserie nr 1: Diabetes

Utgiven november 2003

Ring 044-309 35 00 och beställ.

Region Skåne

Enheten för forskning och utveckling

Box 1

221 00 Lund

Telefon 044-309 35 00

www.skane.se/fou

