



Medlemstidning för Svensk Epidemiologisk Förening (SVEP)  
Årgång 31, 2013, Nr 2

## Registerforskning

Hotad av ny EU-förordning?

Lagändring i Sverige?

Andra typer av register öppnar nya vägar för forskning



👉 Glöm inte att betala in medlemsavgiften för 2013!

**SVEPET** är medlemstidningen för Svensk Epidemiologisk förening och ges ut fyra gånger per år.

Det är för närvarande kostnadsfritt att annonsera om kurser och konferenser i SVEPET. Redaktionen förbehåller sig emellertid rätten att ändra i annonsernas layout så att de passar ihop med tidningens innehåll i övrigt.

#### **Ansvarig utgivare**

Jonas Ludvigsson  
[jonasludvigsson@yahoo.com](mailto:jonasludvigsson@yahoo.com)

#### **Redaktion**

Eva Andersson  
[eva.andersson@amm.gu.se](mailto:eva.andersson@amm.gu.se)

Jaana Gustavsson  
[jaana.gustavsson@amm.gu.se](mailto:jaana.gustavsson@amm.gu.se)

Hanne Krage Carlsen  
(Avhandlingssammanfattningar,  
Kurser och konferenser )  
[hanne.krage.carlsen@amm.gu.se](mailto:hanne.krage.carlsen@amm.gu.se)

Linus Schiöler  
(Statistik och epidemiologisk metodik)  
[linus.schioler@amm.gu.se](mailto:linus.schioler@amm.gu.se)

Christel Nielsen  
[Christel.Nielsen@skane.se](mailto:Christel.Nielsen@skane.se)

Nuray Güner  
[Nuray.Guner@skane.se](mailto:Nuray.Guner@skane.se)

#### **Svensk Epidemiologisk Förening**

(SVEP) är en tvärvetenskaplig sammanslutning av personer verksamma inom epidemiologi eller angränsande områden.

Medlemsavgiften är 150 kr/år.

Plusgirokonto 440 31 69 –8

Hemsida:

<http://www3.svls.se/sektioner/svep/>

#### **Medlemskap och adressändring**

Jeong-Lim Kim  
Enheten för arbets- och miljömedicin  
Avd. för samhällsmedicin och folkhälsa  
Sahlgrenska Akademien,  
Göteborgs universitet  
Box 414  
405 30 Göteborg  
[jeong-lim.kim@amm.gu.se](mailto:jeong-lim.kim@amm.gu.se)

#### **ORDFöranden har ORDet**

Hej!



Jag skriver denna ledare en tidig morgon i skogsbeklädda Kilsbergen strax väster om Örebro. Våren har förvisso kommit men fortfarande finns spår av snö på sina ställen (7 maj), men visst märks det att vi går sommaren till mötes, och med den akademiska ceremonier, promoveringar och den där känslan av att det är så mycket man vill hinna med före sommaren.

Här kommer ett fullspäckat nummer av Svepet. Vi har ju nu en ny redaktionskommitté och det känns jättekul. Att vår lilla förening kommer ut med en egen tidning är faktiskt litet märkvärdigt. När andra tidningar lägger ned så fortsätter vi år efter år! Tack alla ni som bidragit!

I det här numret berättar vi bl a om en ny EU-förordning som riskerar att hämma svensk medicinsk forskning. Vi ger också en kort redogörelse för årsmötet, för en studie om ADHD-medicinering och kriminalitet och 2012 års mottagare av Svens Kirurgisk förenings stora forskarpriis, Jonas Manjer, presenterar sin forskning.

I min förra ledare sade jag tack och adjö. Så blev det inte utan jag gör en comeback ytterligare ett år. Det blir kul, och jag hoppas på ett stimulerande år på många sätt! Det finns så många idéer och så många siffror!

Jonas Ludvigsson  
Ordförande

## Föreningsruta

Svensk epidemiologisk förening (SVEP) har över 200 medlemmar. I första hand försöker vi bevaka epidemiologiska frågor, samt komma ut med vår tidning Svepet. Här informerar vi också om kurser och konferenser. Under 2012 var det stiltje på tidskriftsfronten men nu har vi fått en ny redaktion och tar nya tag!

Vi välkomnar artiklar från er läsare, eller tips om intressanta ämnen, till tidningen. Det kan vara presentationer av ett forskningsfält, nya resultat, debatt om något aktuellt ämne inom epidemiologisk forskning, eller rapporter från konferenser eller kurser. Ta gärna kontakt med någon av oss i redaktionen med era förslag!

På vår hemsida <http://www3.svls.se/sektioner/svep/index.html> kan ni få mer information. Där ligger också tidigare nummer av tidningen SVEPET. När vi får önskemål om att skicka ut information om lediga tjänster lägger vi upp dem på hemsidan. Vi har också några epidemiologiska länkar. Har ni önskemål om annat som vore bra att ha på hemsidan får ni kontakta någon i redaktionen eller vår sekreterare Jeong-Lim Kim.

Vi har även en grupp på Facebook under namnet: ”SVEP – Svensk epidemiologisk förening”, där vi ibland kommer med uppdateringar om aktuella händelser. Vi ser också gärna att våra medlemmar är med och postar!

SVEP har få inkomster och därför är medlemsavgifterna viktiga för oss. Medlemsavgiften är 150 kr och inbetalas till PG: 440 31 69-8 (ps. Glöm inte att skriva ditt namn på inbetalningsblanketten). Vi hoppas att du vill fortsätta att vara medlem i SVEP!

## Innehåll

EU-förordning hotar svensk forskning.....	4
D-vitaminbrist som riskfaktor för autism -epidemiologiska fallgröpar.....	6
Årsmöte med smak av Skåne .....	7
Vuxna med ADHD begick färre brott när de fick medicin .....	8
En epidemiologisk ansats till att förklara den svenska celiakiepidemin .....	10
Får man forska på kvalitetsregister?.....	12
Progression av SIMSAM-MEB.....	13
Cancerepidemiologisk forskning gav .....	14
Svensk Kirurgisk Förenings stora forskarpris 2012 .....	14
LIFEGENE ska belysa hur gener och miljö samspelar vid sjukdomsutveckling.....	17
EuroEpi och NordicEpi i Århus .....	19
EpiHealth course in Molecular Epidemiology .....	19
Kurser och konferenser .....	20

# EU-förordning hotar svensk forskning

Jonas F Ludvigsson, Institution för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, KI; samt Örebro Barnklinik

E-post: [jonasludvigsson@yahoo.com](mailto:jonasludvigsson@yahoo.com)

**Förslaget till ny EU-förordning hotar svensk medicinsk forskning. Här nedan återges med tillåtelse från Svenska Dagbladet (SvD) en debattartikel som publicerades den 25 februari 2013. Debattartikeln följs av en kommentar om vad som hänt efter att debattartikeln publicerats.**

**BRÄNNPUNKT 5**

SvD måndag 25 februari 2013

Mer debatt  
Diskutera på  
[svd.se/opinion](http://svd.se/opinion)

Redaktör Lena Karvik Webbredaktör Carina Stensson Bitr redaktör Carl-Johan Bilkenroth  
Telefon 08-13 51 49 e-post [brannpunkt@svd.se](mailto:brannpunkt@svd.se) [svd.se/brannpunkt](http://svd.se/brannpunkt)  
Twitter [SvDBrannpunkt](https://twitter.com/SvDBrannpunkt) Facebook [SvD Opinion](https://www.facebook.com/SvDOpinion)

**REGISTERSTUDIER** Ett förslag till en ny EU-förordning innebär så omfattande förändringar och inskränkningar av persondataanvändning att delar av svensk medicinsk forskning omöjliggörs, skriver **16 PROFESSORER** samt representanter för **DISC** och **SVENSK EPIDEMIOLOGISK FÖRENING**.

## Medicinsk forskning hotad i EU

**REGISTERSTUDIER** I ett förslag till ny EU-förordning föreslås så omfattande förändringar och inskränkningar av persondataanvändning att delar av svensk medicinsk forskning omöjliggörs, skriver 16 professorer samt representanter för DISC och Svensk epidemiologisk förening.

Svensk medicinsk forskning håller världsklass. En viktig framgångsfaktor har varit att forskare kan utnyttja befintliga nationella register, till exempel det medicinska födelseregistret och cancerregistret. Den registerbaserade medicinska forskningen har inte fokus på enskilda patienter utan studerar i typfallet samband på gruppnivå. Forskningen kan därigenom upptäcka samband som är svåra att se inom sjukvården.

Svenska register är av god kvalitet, har förts under lång tid och spänner över ett brett urval av sociodemografiska och hälsorelaterade förhållanden. Med hjälp av personnumret kan registerhållande myndigheter länka data från olika register och/eller till patientmaterial och efter menprövning enligt svensk lag lämna ut data – identifierbara eller avidentifierade – för forskningsändamål. Forskningen granskas alltid av de regionala etikprövningsnämnderna.

Ett förslag till ny EU-förordning (General Data Protection Regulation) hotar dock viktig svensk medicinsk forskning. Förordningen behöver omarbetas och förtydligas på flera punkter för att

säkerställa möjligheterna att bedriva högkvalitativ medicinsk forskning, i Sverige och i övriga EU.

Nuvarande förslag från EU:s Committee on Civil Liberties, Justice and Home Affairs (LIBE) till ny EU-förordning riskerar att göra det svårare att till exempel:

- identifiera och kvantifiera hälsorisker i vår miljö;
- utforska långsiktiga hälsoeffekter av medicinsk behandling och upptäcka ovanliga men allvarliga bieffekter;
- utvärdera nyttan av olika typer av sjukvård.

Det nya förslaget till EU-förordning har till syfte att skydda den enskildes integritet. Det är bra, men alltför strama regler för dataåtkomst för forskningsändamål är kontraproduktivt och riskerar att få negativa konsekvenser även för den enskilde.

Vi vill peka ut fem områden där det nuvarande förslaget till förordning riskerar att allvarligt försvåra för den medicinska forskningen.

1. Det är oklart hur godkännande av användning av personuppgifter i forskningen ska gå till. Det är av avgörande betydelse att den slutgiltiga formuleringen i förordningen möjliggör de metoder för godkännande (till exempel indirekt genom

etikprövningsnämnderna) som är en förutsättning för att de stora registerstudierna med massuttag av data på hundratusentals människor ska kunna genomföras även i fortsättningen. 2. I förslaget beskrivs en European Data Protection Board (en dataskyddsmyndighet). Den tilldelas en mycket stark makt i det nya förslaget. Vi vill att den bara ges en rådgivande roll i förhållande till nationella dataskyddsmyndigheter. 3. Det nya fördraget stipulerar att människor ska få ”radera sina data” (”bli bortglömda”). Att persondata kan bevaras under mycket lång tid är av avgörande betydelse för att vi i Sverige ska kunna fortsätta att bedriva högkvalitativ medicinsk forskning – annars riskerar resultaten att bli skeva. 4. Förordningen stipulerar att användning av persondata bara får ske i enlighet med det ändamål som förelåg när data insamlades. Vi anser att insamlade hälsodata, efter etisk prövning, ska kunna återanvändas i medicinsk forskning, till exempel för att göra nya sammanställningar eller för att belysa nya frågeställningar som inte kunnat förutses när data insamlades. 5. LIBE föreslår i nuvarande skrivning att forskare inte längre ska ges möjlighet att bearbeta persondata i forskningssyfte utan informerat samtycke även om det föreligger forskningsetiskt godkännande. (Aktivt borttagande av undantaget i syfte att bedriva historisk, statistisk och vetenskapligt forskning: ”for historical, statistical and scientific research purposes”.) Den EU-förordning som nu föreslås riskerar att omöjliggöra registerbaserad forskning i hela EU eftersom de krav som ställs upp inte är praktiskt möjliga eller ens etiskt motiverade i medicinsk forskning på stora befolkningsgrupper.

Vi föreslår att forskning på persondata regleras i ett direktiv och inte i en förordning och att i denna förordning relationen forskning–persondata tydliggörs genom att begreppet ”historical, statistical and scientific research purposes” ingår som en särskild punkt. Detta gör det möjligt att skapa ändamålsenliga regler som fungerar på nationell nivå (den så kallade subsidiaritetsprincipen).

Jonas F Ludvigsson, Örebro universitetssjukhus och Karolinska Institutet

Finn Rasmussen, Göran Pershagen, Anders Ahlbom, Hans-Olov Adami, Nancy Pedersen, Olof

Nyrén, Sven Cnattingius, Anders Ekbohm, Paul Lichtenstein, Mats Lambe, Henrik Grönberg, Jan-Eric Litton, Magnus Stenbeck  
alla Karolinska Institutet

Annika Rosengren, Göteborgs universitet

Peter Nilsson, Lunds universitet

Göran Hallmans, Umeå universitet

Johan Hallqvist, Johan Sundström  
båda Uppsala Universitet

Fotnot: I gruppen ingår representanter för Swedish Database InfraStructure Committee (DISC) samt Svensk Epidemiologisk Förening (SVEP).

#### KOMMENTAR.

Debattartikeln skickades efter publicering till alla svenska EU-parlamentariker. Vi fick som vi uppfattar det positiva svar från bl.a. Marita Ulvskog och Anna Hedh (i det senare fallet via politiskt sakkunnig Staffan Dahl). Anna Hedh är Sveriges EU-representant i det så kallade LIBE-utskottet som har stort inflytande för EU-förordningen. För närvarande har det inkommit minst 3000 ändringsförslag till EU-förordningen, så processen att få till en förordning tar tid. Att processen tar tid innebär dock inte att vi forskare kan slå oss till ro. T.ex. SCB har i sitt remissvar till regeringen konstaterat att förslaget kommer att leda till försämrad datakvalitet, och begränsningar i möjlighet att lämna ut persondata och att handskas med persondata [vilket indirekt leder till klara begränsningar i forskningen].

Vid KI har en grupp som inkluderat representanter för Uppsala (inklusive jurister) träffats vid ett flertal tillfällen. Gruppens arbete har bl.a. lett fram till att KIs rektor Anders Hamsten kontaktat rektorer för övriga Svenska universitet för att få till stånd en gemensam linje/aktion. Vidare har en grupp forskare haft en första träff med utbildningsdepartementet i syfte att skapa en referensgrupp som kan hjälpa departementet att belysa forskningsspecifika frågor. Även enskilda patientorganisationer och cancerfonden har engagerats i frågan.

# D-vitaminbrist som riskfaktor för autism - epidemiologiska fallgröpar

Karin Källén, Institutionen för kliniska vetenskaper, avdelning för obstetrik & gynekologi, reproduktionsepidemiologi, Lunds Universitet  
E-post: karin.kallen@med.lu.se

**Flera tidigare studier har visat starka samband mellan moderns födelseland och risk för autism hos barnen. Detta har lett till att D-vitaminbrist, som är relativt vanligt hos mörkhyade personer i solfattiga länder, har diskuterats som en möjlig riskfaktor för autism. I en studie med syfte att undersöka ett eventuellt samband mellan D-vitaminnivå vid födelse och autism, sågs inga signifikanta samband. Däremot är det lätt att inse hur en skev kontrollbarns-selektion hade kunnat ge signifikanta resultat.**

Autismspektrumstörningar är en grupp av tillstånd som kännetecknas av allvarliga och genomgripande begränsningar inom flera viktiga utvecklingsområden: ömsesidigt socialt samspel, kommunikation samt beteende- och föreställningsförmåga. Störningen tros bero på ett samspel mellan genetiska och miljömässiga faktorer. Det diskuteras flitigt om de stigande prevalenssiffrorna beror på mer effektiv diagnosättning, överdiagnostisering, eller om det rör sig om en reell ökning. Detta faktum gör att forskningen idag är intensiv för att leta efter möjliga riskfaktorer.

Den riskfaktor som just nu diskuteras flitigast är D-vitamin. Bakgrunden är att flera studier har rapporterat om en överrisk för autism bland barn till kvinnor födda i länder utanför Europa. Allra högst risker för autism har rapporterats för barn till kvinnor födda i Afrika (främst Somalia). Eftersom det är välkänt att mörkhyade personer löper en större risk än ljushyade för D-vitaminbrist, speciellt i solfattiga länder, så har D-vitaminbrist under fosterliv eller under barn-dom misstänkts vara en riskfaktor för autismspektrumstörningar.

Sedan mitten på 1970-talet har navelsträngsserum samlats in vid Malmö förlossningsklinik, och förvaras i frysar vid -20 grader. Det finns dock ingen förteckning över vilka prover som förvaras, och alltså ingen uppgift om täckningsgrad. Via en länkning mellan data från barn- och ungdomshabilitering i Malmö och det Medicinska Födelseregistret kunde man bestämma vilka barn med autismspektrumstörningar som var födda i Malmö, och för vilka barn som det därigenom fanns en teoretisk chans att få uppgift om D-

vitamin-nivå vid födseln. En studie med målet att undersöka ett eventuellt samband mellan D-vitaminivåer under fosterlivet och risk för autism är dock kantad med epidemiologiska fallgröpar.

Det första problemet gäller fallidentifieringen. Autismspektrumstörningar är ett samlingsnamn för tre huvudgrupper: autism, Aspergers syndrom, samt autismspektrum utan närmare specifikation. Den senare gruppen är illa specificerad, och variationen av prevalensen mellan regioner, och även mellan städer inom samma region, är enorm. Vidare har riskfaktoranalyser visat olika profiler för autism- och Aspergergrupperna. Medan invandrade kvinnor t ex löper väsentligt högre risk för att få ett barn med autism, så löper svenskfödda kvinnor en väsentligt ökad risk för att få barn som diagnostiseras med Aspergers syndrom. Även då det gäller perinatale riskfaktorer så ser riskprofilerna för autism och Aspergers syndrom olika ut. Om alla grupper av autismspektrumstörningar klumpas ihop kan man således riskera att få en så diffus fallgrupp att inga riskfaktorer blir detekterbara. Vid den aktuella studien bestämdes att använda endast strikta kriterier, och att enbart beakta fall med diagnostiserad autism.

Nästa utmaning ligger i att selektera en kontrollgrupp. I denna typ av biobank, där ingen systematisk förteckning över lagrade biobanksprover finns, är "next-baby-born" den selektionsmetod som ter sig lättast att använda. Proverna är sorterade enligt födelsedatum, och när man väl identifierat ett prov som tillhör ett fall, så väljer man som kontroll ett prov som ligger nära i tiden. Att detta vore en olämplig selektionsmetod i den

aktuella studien är lätt att inse. Vi vet att sammansättningen av fallgruppen då det gäller maternell härkomst väsentligt skiljer sig från populationen. Ett "next-baby-born"-förfarande skulle ofelbart leda till att kontrollgruppen i hög grad skulle bestå av barn till svenskfödda mammor, och det är osannolikt att alla de maternella födelserländer som återfanns i autism-gruppen alls skulle bli representerade i kontrollgruppen.

I den aktuella studien användes istället det Medicinska Födelseregistret för att välja ut 10 potentiella kontroller till varje fall av autism där ett serumprov hade hittats (n=94). Kontrollerna matchades för födelseår och moders födelseland. Utifrån listan (i given ordning) plockades serumprover ur biobanken. Om inget av de 10 valbara kontrollerna hade något serumprov så vidtog

principen "next-baby-born" (gällde endast en handfull fall).

Med den kontrollgrupp som beskrivits så visade den aktuella studien ingen skillnad i D-vitaminnivå vid födelsen mellan barn med autism och deras kontroller (p=0,15, Wilcoxons parade test). Om man däremot hade jämfört mot en svensk kontrollgrupp, så hade man erhållit resultat som visade att barn i autism-gruppen hade signifikant lägre D-vitaminnivåer än kontrollgruppen (p<10<sup>-6</sup>, Wilcoxon, oparam test).

Den aktuella studien var för liten för att helt kunna utesluta ett samband mellan D-vitaminnivå och autism. Men det är lätt att inse hur man hade kunnat erhålla resultat som hade talat för ett mycket starkt samband.

---

## Årsmöte med smak av Skåne

Jonas F Ludvigsson, Institution för Medicinsk Epidemiologi och Biostatistik, KI; samt Örebro Barnklinik, E-post: [jonasludvigsson@yahoo.com](mailto:jonasludvigsson@yahoo.com)

Årsmötet 2013 gick av stapeln i Lund. Ett stort antal åhörare trivdes på BMC. Huvudansvariga för mötet var Martin Englund och Jonas Björk.



*Inte mötesdeltagare men väl Lunds studentsångare! (Foto via Lunds turistbyrå; Michaela Tellemark)*

Mötet inleddes med ett par ord om Lunds universitet, och fortsatte därefter i den breda vetenskapens tecken. Vi fick lära oss mer om ESS (*European Spallation Source*), en av Sveriges största vetenskapliga satsningar någonsin. ESS är en anläggning där protoner ska kollidera med andra material, härigenom frigörs energi som leds genom strålleddare.

Karin Källén berättade om epidemiologiska fallgröpar inom autism-forskningen (se artikel i detta nummer), medan Aleksandra Turkiewicz talade om imputering av missing data i longitudinella

registerstudier. Ingemar Petersson delade med sig av skånska erfarenheter inom vårdregisterforskning, medan Christel Nielsen beskrev kartläggningen av kohorter i Skåne och hur man etablerar en meta-kohort. Sölve Elmståhl presenterade EpiHealth äldrekohorten. Ellen Crowley, gästprofessor, informerade om seminarier angående rumslig statistik och GIS i folkhälsovetenskaplig forskning. Slutligen beskrev Juan Merlo, Svep:s förre ordförande, riskfaktor-epidemiologi och varnade för fallgröpar även inom denna forskning.

## Icke-medicinska register

# Vuxna med ADHD begick färre brott när de fick medicin

Docent Henrik Larsson och professor Paul Lichtenstein, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, Karolinska institutet

E-post: Paul.Lichtenstein@ki.se och Henrik.Larsson@ki.se

**ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder)** är ett vanligt och relativt stabilt funktionshinder som försvårar livet på många sätt och kan leda till utanförskap och sociala problem, så som ökad risk att hamna i kriminalitet. Läkemedelsbehandling mot ADHD har ökat både i Europa och USA, men är omdebatterad. I denna studie följdes ett stort antal personer med ADHD-diagnos under 4 år med avseende på ADHD läkemedelsbehandling och förekomst av kriminalitet.

ADHD är ett vanligt och relativt stabilt funktionshinder som drabbar ungefär 5 % av alla barn i skolåldern och hälften så många vuxna. ADHD försvårar livet på många sätt och kan leda till utanförskap och sociala problem. Det är känt från tidigare forskning att personer med ADHD löper en ökad risk att hamna i kriminalitet; till exempel har man funnit att ADHD är överrepresenterat både hos ungdomar och vuxna inom kriminalvården. ADHD har alltså, påtagligt negativa konsekvenser för den drabbade, dess familj och samhället i stort, vilket indikerar att det finns ett uttalat behov av kunskap om hur lidande och negativa, kostsamma konsekvenser av ADHD kan reduceras.



*Docent Henrik Larsson, KI.*

Läkemedelsbehandling mot ADHD har ökat både i Europa och USA. Det är en "het" fråga som ofta

debatterats i den vetenskapliga litteraturen och även i media. En förklaring kan vara att det finns en rädsla för överandvändning och missbruk. En annan förklaring är att det fortfarande är oklart hur läkemedelsbehandling påverkar samhällsviktiga utfall som kriminalitet.



*Professor Paul Lichtenstein, KI.*

Randomiserade kontrollerade studier (RCT) har visat att centralstimulerande medel (till exempel metylfenidat) och på senare tid även läkemedelsbehandling med annan verkningsmekanism (atomoxetin) har en god terapeutisk effekt på kärnsymtomen av ADHD hos både barn och vuxna, d.v.s. impulsivitet, inre rastlöshet, koncentrationssvårigheter, och lättutlöst irritabilitet. På grund av praktiska och etiska problem har dock tidigare studier ofta använt ett litet urval patienter, en kort behandlingsperiod, och en otillräcklig

uppföljning både vad gäller tid och behandlingsutfall. Ytterligare en svårighet för RCT-studier är att avbrott i läkemedelsbehandlingen är vanliga hos personer med ADHD, speciellt hos ungdomar, som också är den mest brottsaktiva gruppen. De ovan nämnda problemen med tidigare RCT-studier förklarar varför vi vet så lite om effekten av läkemedelsbehandling mot ADHD för brottslighet. I den mest omfattande RCT-studien med längre uppföljning (The Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, MTA) drog man slutsatsen att orsakssambandet mellan läkemedelsbehandling och risk för kriminalitet är oklart och behöver analyseras på nytt. Många forskare inom området har i den vetenskapliga litteraturen lyft fram storskaliga farmakoepidemiologiska studier med långtidsinformation om exponering (läkemedelsbehandling) och utfall (till exempel kriminalitet) som en tänkbar lösning, men den typen av data har tidigare inte funnits tillgänglig. För att undersöka sambandet mellan läkemedelsbehandling och brottslighet användes information från svenska, nationella populationsregister. Detta gjorde det möjligt att följa ett stort antal personer med ADHD-diagnos (ca 25 000 från patientregistret) under 4 år med avseende på ADHD läkemedelsbehandling och förekomst av kriminalitet, vilket kom från Brottregistret. Den statistik som använts är del av är Sveriges officiella kriminalstatistik som finns beskriven i (BRÅ, ed. Kriminalstatistik 2010 [Criminal statistics]. Västerås; 2011 – finns på nätet [http://www.bra.se/download/18.656e38431321e85c24d80005741/2011\\_kriminalstatistik\\_2010.pdf](http://www.bra.se/download/18.656e38431321e85c24d80005741/2011_kriminalstatistik_2010.pdf) ). Officiell statistik är sådan statistik som regleras i lagen (2001:99) och förordningen (2001:100) om den officiella statistiken. Med utgångspunkt i bestämmelser i förordningen indelas kriminalstatistiken i anmälda brott, uppkädda brott, personer misstänkta för brott, personer lagförda för brott, kriminalvård och återfall i brott.

Studien visar på flera olika sätt att användningen av ADHD läkemedel innebär en tydligt sänkt brottslighetsrisk. Till exempel var brottsligheten lägre bland dem som fick läkemedel än bland dem som inte fick det. När individerna jämfördes med sig själva, d.v.s. under perioder med och utan läkemedelsbehandling, visade resultaten att medicinering innebär en signifikant lägre risk för brottslighet. Under läkemedelsperioderna sjönk

brottsligheten med 32 %. Om man översätter det till grupp nivå, betyder det att om en omedicinerad grupp patienter med ADHD begår 100 brott under ett år hade de begått 68 brott under samma period om de hade läkemedelsbehandlats.

Att individerna jämförts med sig själva är en styrka i studien, eftersom det visar att de sambanden troligen inte beror på andra skillnader mellan dem som medicinerar och de som inte gör det. Andra slutsatser ur studien är att sambandet mellan medicinering mot ADHD och kriminalitet ser ungefär likadant ut för män och kvinnor, och att det gäller både mindre allvarliga brott och grova brott, som våldsbrott.

Studien klargör inte specifikt genom vilka mekanismer läkemedelsbehandling påverkar brottsrisken, men en tänkbar förklaring är att behandlingen har effekt på grundsymptomen av ADHD, så som impulsivitet, rastlöshet, och irritabilitet, vilket i sin tur minskar risken för brottslighet.

Studien bidrar med ny kunskap om effekten av läkemedelsbehandling för ADHD. Resultaten har betydelse både på individ- och samhällsnivå. Till exempel, så vet vi från tidigare forskning att ungefär 30 % av långtidsdömda brottslingar har ADHD. Om återfallsrisken kan reduceras med 30 % i denna högriskgrupp skulle det uppenbarligen påverka den totala brottsligheten i samhället. Men det är viktigt att påpeka att läkemedelsbehandling av ADHD på fängelser måste genomföras under strikta, kontrollerade former.

Det är också viktigt att påpeka att de flesta läkemedelsbehandlingar innebär risk för biverkningar och därför måste risker värderas mot nytta vid varje enskild förskrivning, där den enskilde patientens hela livssituation ska vägas in. Om resultaten från den här studien är korrekta bör behandlare även inkludera en minskad brottsrisk i denna risk-nytta värdering.

#### Referens

Lichtenstein, P, Halldner, L, Zetterqvist, J, Sjölander, A, Serlachius, E, Fazel, S, Långström, N, Larsson, H. (2012) Medication for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder and Criminality. *The New England Journal of Medicine*, 21, 2006-14.

# Avhandling

## En epidemiologisk ansats till att förklara den svenska celiakiepidemin

Anna Myléus, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Epidemiologi och global hälsa, Umeå Universitet.

E-post: anna.myleus@epiph.umu.se

**Hos barn födda under den svenska celiakiepidemin återfanns via screening en av de högsta prevalenserna i världen. Screening av barn födda senare visar på en signifikant lägre prevalens vilket tyder på att primär prevention av celiaki är möjlig. Våra fynd tyder på att epidemin förklaras av förändringar i spädbarnskosten och att det är gynnsamt att introducera mat innehållande gluten gradvis i små mängder till spädbarn med start från 4 månaders ålder och helst under pågående amning.**

Celiaki (glutenintolerans) drabbar ca 1 % av befolkningen och behandlas med livslång glutenfri kost. Sjukdomen innebär att kroppen inte kan hantera gluten vilket finns naturligt i vete, råg och korn. För att kunna utveckla sjukdomen krävs att man har ett genetiskt anlag (HLA-DQ2/DQ8; finns hos runt 30 % av befolkningen) och att man äter mat med gluten. Symtomen hos små barn är vanligtvis diarré, näringsbrist och dålig viktuppgång. Man kan dock insjukna när som helst under livet och symtomen kan vara diskreta, vilket medfört att merparten av alla drabbade inte blivit diagnostiserade och därmed inte fått råd om behandling med en glutenfri kost.

Unikt för Sverige är att vi mellan 1984-1996 haft en epidemi av celiaki hos barn under 2 års ålder. I slutet av 1980-talet hittade barnläkare över hela landet oväntat många barn med celiaki. Med stöd av Celiakiarbetsgruppen inom Barnläkarföreningen initierades därför "Nationellt register för celiaki hos barn" (Celiakiregistret) vid Umeå universitet 1991. Epidemin kunde via registret bekräftas och vidare studier visade att hälften av epidemin förklarades av förändringar över tid i spädbarnskosten. Det var dock fortsatt oklart, eftersom merparten av alla med celiaki är odiagnostiserade, huruvida förändringar i spädbarnskosten hade påverkat andelen barn som fått symptom och därmed diagnos eller om den totala förekomsten celiaki förändrats. Vidare lyftes frågor angående ytterligare förklaringar till epidemin och därmed även sjukdomens etiologi. Syftet med avhandlingen var därför att öka kunskapen om celiakins förekomst och etiologi genom att utforska den svenska celiakiepidemin.

Avhandlingen tar avstamp i Celiakiregistret och inkluderar fyra ansatser: 1) Kohortanalys utifrån registret 2) populationsbaserade screeningstudier, 3) ekologisk analys, samt 4) populationsbaserad incident fall-referent studie.

Celiakiregistret är idag rikstäckande och prospektivt; alla nya fall rapporteras via barnmottagningarna. Preliminära data visar att en födelsekohort från perioden efter epidemin (barn födda 1997) vid 12 års ålder fortfarande hade en lägre kumulativ incidens av diagnostiserad celiaki (6,4/1000 födda) jämfört med en födelsekohort från epidemin (8,1/1000 hos barn födda 1993  $P=0,004$ ).

Vi behövde dock även klargöra huruvida den totala förekomsten celiaki (inklusive andelen odiagnostiserade fall) hade förändrades i och med epidemin. Detta kräver en populations-baserad celiakiscreening och därför genomfördes ETICS-studien (*Exploring the Iceberg of Celiacs in Sweden*, PI Anneli Ivarsson) under åren 2005-2010 på fem orter (se figur) bland 12-åringar födda under epidemin (1993), samt en upprepning bland 12-åringar födda efter epidemin (1997). I första fasen deltog 7 567 (75 %) och i andra fasen 5 712 (69 %) barn. Screening-strategin inkluderade dels att alla barn med tidigare diagnostiserad celiaki rapporterades och verifierades mot Celiakiregistret/journaler och dels blodprovstagning för analys av antikroppar tydande på celiaki. Alla barn med förhöjda antikroppar kallades till närmaste barnmottagning för tunntarmsbiopsi för säkerställande av diagnos.



Screeningstudiens fem orter.  
(Illustration: Erik Winbo,  
<http://www.winboartstudio.se/>)

Genom screeningen fann vi att den totala celiakiförekomsten bland 12-åringar födda under epidemin (1993) var 2,9 %. Detta är den högsta förekomsten som rapporterats i Europa eller USA. Vidare fann vi att den totala förekomsten i födelsekohorten efter epidemin (1997) var 2,2 % vilket var statistiskt signifikant lägre (prevalenskvot 0,75; 95 % CI 0,60-0,93). I båda kohorterna var celiaki vanligare bland flickor än pojkar och 2/3 fall var odiagnostiserade fram till screeningen.

Forskargruppen har tidigare visat att celiakiepidemin delvis förklaras av förändringar över tid av spädbarnskosten. Inom ETICS kunde vi nu analysera spädbarnskosten hos de två screenade födelsekohorterna och visa att andelen spädbarn som introducerats till gluten i större mängd efter avslutad amning var större under epidemin än under åren därefter. Detta beror på en kombination av tre oberoende förändringar där den sammantagna effekten, vilken man då inte kunde ha förutsett, visade sig vara ogynnsam med hänsyn till celiaki:

- Industritillverkad barnmat (välling, gröt och burkmat) innehöll en större mjölmängd under epidemin.
- Rekommendationerna angående ålder för introduktion av gluten till spädbarn ändrades 1982 från "från 4 mån ålder" till "från 6 mån ålder" för

att 1996 åter ändras till "kan ges i form av smakportioner från 4 mån ålder."

- Amningslängden ökade: mitt under epidemin ammade 63 % fortfarande vid 6 mån ålder och efter epidemin var motsvarande siffra 77 %.

De två sistnämnda förändringarna påverkade andelen spädbarn som introducerades till gluten under pågående amning.

För att utforska om det fanns några ytterligare, med epidemin samtida, förändringar i miljöfaktorer användes en ekologisk ansats. Data från olika svenska register jämfördes med Celiakiregistret. Dock kunde vi inte identifiera någon ytterligare förändringar som i tid sammanföll med epidemins start och slut.

Huruvida andra miljöfaktorer kan vara riskfaktorer för celiaki undersöktes via en populationsbaserad incident fall-referent studie omfattande barn under 2 år ålder vid diagnos. Under 2½ års tid bjöds alla nya fall som rapporterades till Celiakiregistret in till studien. Samtidigt bjöds två andra slumpvist utvalda (efter att matchningskriterier uppfyllts: kön, ålder, geografiskt område) barn in som referenter. Vi fann att vaccinationer inom det svenska barnvaccinationsprogrammet inte ökade risken för celiaki. Däremot rapporterade föräldrarna till barn med celiaki oftare att barnet haft flera infektioner ( $\geq 3$ ) under de första 6 månaderna (justerat OR 1.5; 95 % CI, 1.1-2.0). Vidare fann vi en interaktion mellan flera infektioner och gluten i större mängd. Ökningen var än mer uttalad om barnet inte längre amrades när gluten introducerades (OR 5.6; 95 % CI, 3.1-10). Via den synergistiska effekten hade tidiga infektioner sannolikt ett visst bidrag till epidemin.

Sammantaget visar avhandlingen att celiaki är betydligt vanligare bland barn i Sverige än man tidigare trott och majoriteten av dessa fall är odiagnostiserade. Vi fann även en signifikant skillnad i den totala förekomsten av celiaki mellan barnen födda under, jämfört med efter, epidemin vilket tyder på att celiaki kan förhindras hos vissa individer åtminstone upp till 12-års ålder. Vi har även visat att upprepade tidigare infektioner, men inte barnvaccinationer, är riskfaktorer för celiaki. Våra fynd visar att det är gynnsamt att introducera gluten-innehållande mat gradvis i små mängder med start från 4 månaders ålder och helst under pågående amning. Detta är i linje med aktuell rekommendation för spädbarn i Sverige och har under senare tid även påverkat rekommendationerna i Europa och USA.

*Litteraturreferenser kan fås från författaren vid förfrågan.*

# Får man forska på kvalitetsregister?

Christel Nielsen, FoU-centrum Skåne, Skånes universitetssjukhus

E-post: christel.nielsen@skane.se

**Detta var en av frågorna som belystes vid den regionala kvalitetsregisterkonferensen som anordnades av Skånsk Kvalitetskraft och Utvecklingscentrum, Region Skåne, i Malmö den 24 april. Ja, var svaret, men eftersom kvalitetsregistren primärt sammanställs för verksamhetsuppföljningar finns det faktorer som måste beaktas för att registren ska få användas i forskningssammanhang.**

Sverige är ett föregångsland avseende kvalitetsuppföljning i vården och våra unika kvalitetsregister utgör basen för sådan verksamhet. Det finns idag 73 nationella kvalitetsregister och ytterligare 27 är under uppbyggnad. Utöver dessa finns ett antal register med regional och lokal täckning. Kvalitetsregistren innehåller personbundna uppgifter såsom problem/diagnos, behandling och resultat.

–Efterfrågan på att få använda kvalitetsregister i forskningssyfte ökar, berättade K-G Thorngren, ordförande i Skånsk Kvalitetskraft och professor i ortopedi vid Lunds universitet.

Visst får kvalitetsregistren användas i forskningssyfte! Frågan är snarare hur de får användas, menade Ulf Görman, vetenskaplig sekreterare i Regionala etikprövningsnämnden i Lund och professor i etik vid Lunds universitet. Vårduppföljning och forskning är nämligen två skilda användningsområden och de lyder under separata regelverk.

Forskningsprojekt i vilka man önskar använda kvalitetsregister måste genomgå två olika granskningar. Förutom sedvanlig etikprövning prövar registerhållaren utlämnandet av data enligt offentlighets- och sekretesslagen. Det som främst bedöms är om utlämnandet av data kan vara till skada för den registrerade individen.

Ulf Görman fortsatte: –Hos etikprövningsnämnden finns två centrala frågor i bedömningen av projekt som inkluderar kvalitetsregister: Är det föreslagna projektet ett forskningsprojekt? och Vilken information behöver de registrerade individerna förses med? Gränsen mellan kvalitetsarbete och forskning dras vid att det förra rapporteras internt medan det senare avses publiceras i vetenskapliga sammanhang.

Generella aspekter som alltid granskas av etikprövningsnämnden är förstas aktuella även för projektet som planeras utföras på kvalitetsregister: Är frågeställningen vetenskapligt berättigad? Kan frågan besvaras med den föreslagna studiedesignen? Krävs det data som efterfrågas

för att besvara frågeställningen? och Har forskarna tillräcklig kompetens för att genomföra projektet?

Enligt dataskyddsdirektivet har den som registreras i ett kvalitetsregister vissa grundläggande rättigheter. Dessa inkluderar kännedom om att behandling äger rum och vilka uppgifter som registreras, rätt till konfidentialitet vid behandlingen och rätt att bli struken ur registret. Hälso- och sjukvården undantas från dessa regler, det är exempelvis inte möjligt för en patient att välja att inte bli journalförd. Undantag från den registrerade individens rättigheter gäller dock inte i forskningssammanhang.

När planerade forskningsprojekt omfattar sekundär användning av känsliga personuppgifter, vilket är fallet när man önskar bedriva forskning på kvalitetsregister, granskar etikprövningsnämnden således även aspekter som relaterar till den registrerades integritet och säkerhet: Uppfylls informationskravet enligt personuppgiftslagen? och Är den planerade forskningen förenlig med den information som getts tidigare? Kopior på den information som lämnats ska kunna presenteras.

Det är alltså tillåtet att, efter godkännande från etikprövningsnämnd och registerhållare, använda kvalitetsregister i forskning. Som forskare bör man dock vara medveten om att de registrerade individerna måste vara informerade om att deras uppgifter kommer att användas i forskningsprojektet och att de inte motsätter sig detta.

# Progression av SIMSAM-MEB

SIMSAM-MEB group, Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, KI

E-post: [weimin.ye@ki.se](mailto:weimin.ye@ki.se) Hemsida: <http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?l=en&d=37639>

**Den fullständiga titeln på SIMSAM-MEBs forskningsprogram är 'Transmitted and Acquired Determinants of Health across the Life-Span' och finansieras av VR 2008-2013. Det övergripande syftet är att studera smittsamma och förvärvade determinanter för viktiga hälsotillstånd över en livstid, genom att förbättra och utöka användningen av existerande och framväxande svenska register.**

Deltagarna i forskningsprogrammet består av sju seniora och fyra juniora forskare, tre postdocar, tio doktorander och ytterligare sju anställda. Ett omfattande samarbete med svenska och internationella forskare har också etablerats. En gemensam databas har skapats och delas nu mellan gruppmedlemmarna. Detta underlättar för forskningsframsteg såväl som för samarbete mellan medlemmarna i vår nod. Projekten i vår nod har framskridit väl och enligt planerna. Dessutom har vi utökat forskningsfälten till fält som exempelvis neurodegenerativa sjukdomar och stressrelaterade hälsokonsekvenser. Några av våra nya forskningsresultat presenteras nedan:

1. Vår rikstäckande kohortstudie med över 6 miljoner individer illustrerar tydligt att individer som diagnostiserats med malign cancer har en märkbart ökad risk för suicid (RR 12,6; 95 % CI, 8,6-17,8) och kardiovaskulär död (RR 5,6; 95 % CI, 5,2-5,9) inom de första veckorna efter diagnos. Dessa förhöjda risker sjunker snabbt under månaderna efter diagnos, trots det potentiella inflytandet från behandling och sjukdomsprogression som gradvis introducerats. Liknande resultat, som vi fått i en nästade case-crossoveranalys, stärker avsevärt vår slutsats om att en diagnos som malign cancer mycket väl kan orsaka dessa omedelbara hälsorisker.

*Fang F, Fall K, Mittleman MA, Sparén P, Ye W, Adami HO, Valdimarsdóttir U. Suicide and cardiovascular death after cancer diagnosis. NEJM, 2012;366:1310-8.*

2. I en rikstäckande svensk studie inkluderade vi information om 923 686 kvinnor och deras första enkelbörd mellan 1983 och 2005 för att studera kopplingarna mellan gestationslängd, fostertillväxt, hospitalisering på grund av maternella incidenter eller död på grund av kardiovaskulär sjukdom. Våra resultat visade ett samband mellan prematuritet eller SGA (*small for gestational age*) och maternell hospitalisering eller kardiovaskulär död senare i livet som kvarstod efter

justering för socioekonomiska faktorer, rökning och graviditetsrelaterade komplikationer.

*Edstedt Bonamy A-K, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: Effects of gestational age and fetal growth. Circulation, 2011;124:2839-46.*

3. Vi observerade en slående familjär aggregering av leukemi för vissa subtyper och släktskap. Dessa fynd kan bidra till de nuvarande satsningarna på att förstå genetisk mottaglighet genom att erbjuda vägledning för den optimala designen av genetiska studier på drabbade familjer.

*Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery? Leukemia. 2012.*

4. Schizofreni hos föräldrar är associerad med en ökad risk för suicid hos de unga och vuxna barnen oberoende av könet hos den schizofrena föräldern. Suicidrisken hos barnen förblev oförändrad när man jämförde genetiskt olika relationer, vilket antyder att sambandet drivs av mekanismer i miljön.

*Ljung T, Lichtenstein P, Sandin S, D'Onofrio B, Runeson B, Långström N, Larsson H. Parental schizophrenia and increased offspring suicide risk: exploring the causal hypothesis using cousin comparisons. Psychol Med. 2012;18:1-10.*

5. Vi studerade kopplingen mellan olika antibiotikaklasser och förskrivning av astmamedicin i en registerbaserad kohort över alla svenska barn födda mellan juli 2005 och juni 2009, som någonsin behandlats med antibiotika. Sambandet mellan antibiotika och astma är föremål för antingen omvänd kausalitet eller "confounding by indication" på grund av luftvägsinfektioner. Detta tyder på att noggranna överväganden krävs för att avgöra om symptom från luftvägarna under den tidiga barndomen ska behandlas med antibiotika eller astmamedicin.

*Almqvist C, Wettermark B, Hedlin G, Ye W, Lundholm C. Clin Exp Allergy, 2012 ;42:104-11.*

# Cancerepidemiologisk forskning gav

## Svensk Kirurgisk Förenings stora forskarpris 2012

Jonas Manjer, Plastikkirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

E-post: [jonas.manjer@med.lu.se](mailto:jonas.manjer@med.lu.se)

**Jonas Manjer mottog under kirurgveckan i Linköping 2012 Svensk Kirurgisk Förenings stora forskarpris på 200 000 kr. Här presenterar han sig och sin forskning.**

Sommaren 2012 blev jag upprörd av ordföranden i Svensk Kirurgisk Förenings kommitté för klinisk forskning, Ulf Gunnarsson. Glad och hedrad fick jag veta att jag blivit utsedd till årets mottagare av Svensk Kirurgisk Förenings stora forskarpris.

Jag började läsa medicin i Lund 1990. Läkarutbildningen då innehöll mycket begränsade inslag av vetenskapligt resonerande. Termin 10 var det dags för kursen i samhällsmedicin och entusiasmen bland studenterna var måttlig. En eftermiddag presenterade sig en välklädd man som kirurg och professor i epidemiologi: Lars Janzon. Hans föreläsningar blev en entusiastisk färd genom vetenskapsteori, studiedesign och kritisk granskning. Någon månad senare bestämde jag tid med Lars för att komma in i denna värld ytterligare. Efter något år började jag forska på heltid och 2001 disputerade jag med en epidemiologisk avhandling om rökning i förhållande till bröstcancer. Vetenskapsteoretiskt var detta arbete en fin illustration till vikten av att falsifiera sina teorier - eller enklare uttryckt - jag fann inget samband.



*Docent Jonas Manjer,  
Skånes Universitetssjukhus*

Redan som doktorand kom jag i kontakt med Anders Borgström, professor på kirurgen i Malmö, och hans grupp kring pankreasforskning. Anders var själv i grunden experimentell forskare, men han hade en stor insikt i epidemiologins möjligheter. Hans doktorander skulle i sina avhandlingar idealiskt ha med minst ett experimentellt arbete, ett epidemiologiskt och ett kliniskt. Detta gav doktoranderna en unikt stark forskarutbildning vilket många fortsatt att bygga på efter disputationen. Anders gick tyvärr bort allt för tidigt men hans anda lever kvar och inom forskargruppen för kirurgi har de senaste åren flera doktorander disputerat inom pankreasområdet. Min egen forskning har dock allt mer kommit att domineras av ett annat område.

En av de första randomiserade mammografistudierna i världen drevs i Malmö och en stark bröst-radiologisk enhet har byggts upp med ett stort vetenskapligt engagemang. Ett annat profilområde har varit bröstpatologi, speciellt med utveckling av cytologin. Tidigare bröstcancerforskning vid kirurgen har resulterat i en närmast komplett databas med klinisk data för alla bröstcancerpatienter sedan 1960 och sedan ett par år tillbaka erbjuds alla kvinnor med nydiagnostiserad bröstcancer att delta i en prospektiv insamling av tumörmaterial och blodprover (SCAN-B). Sammantaget ger detta goda möjligheter till klinisk och epidemiologisk forskning.

Varje år diagnostiseras och behandlas ca 350 kvinnor med bröstcancer i Malmö. Våren 2012 invigdes ett nytt Bröstcentrum vid Skånes Universitetssjukhus i Malmö. Här samlas nu radiologi, patologi, bröstkirurgisk mottagning, bröstsköterskor och paramedicinare i samma lokaler. Sedan några år tillbaka delar också bröstteamet och plastikkirurgen operationsavdelning och vårdavdelning vilket visat sig vara en stor styrka. Plastikkirurgen i Malmö utför huvuddelen av alla bröstrekonstruktioner i södra sjukvårdsregionen. Ett profilområde, under ledning av doc Anita Ringberg, har varit profylaktiska operationer av

kvinnor med en ärftligt förhöjd risk för bröstcancer och en avhandling presenterade nyligen resultat från de första 10 åren. Personligen har jag allt mer kommit att intressera mig för just dessa områden och nu kompletterar jag min utbildning för att bli dubbelspecialist i kirurgi/plastikkirurgi.

Forskningen vid kirurgen och plastikkirurgen är samlade i en forskargrupp med professor Bengt Jeppsson som forskargruppleddare. I min egen grupp finns nu fem doktorander och jag är handledare till ytterligare fyra. Bengt har under de senaste 15 åren byggt upp en mycket stimulerande och tillåtande forskningsmiljö. Ett tydligt mål har varit att låta oss "ungdomar" få pröva vingarna. Doktorander ska bli docenter som ska bli handledare och självständiga forskare. Bengt har rollen som mentor och ger kloka råd, sörjer för administrativt stöd, ordnar med forskningsmedel, och tar själv en stor del av undervisningen. Allt detta ger oss möjlighet att driva egna, självständiga forskningslinjer.

Min egen forskning har främst bestått i studier av bröstcancer men också pankreassjukdomar. Redan i min första avhandlingsartikel undersökte jag hur en sjukdom fördelar sig geografiskt. I Malmö skiljer sig bröstcancermortaliteten kraftigt åt mellan olika stadsdelar. Utmaningen blir att undersöka om detta beror på en ökad sjuklighet i vissa områden, och vad som i så fall ökar risken, eller om det beror på dålig överlevnad efter diagnos, och vad som då försämrar prognosen.

På senare år har mitt intresse alltmer kommit att handla om metabola och hormonella faktorer i förhållande till risk och prognos för bröstcancer. En viktig linje har varit att kombinera epidemiologi med tumörbiologi. Epidemiologiska studier har ofta nöjt sig med att analysera sjuk/frisk som utfall, men man har alltmer kommit att inse att bröstcancer är en biologiskt mycket heterogen sjukdom med olika former som troligen har olika riskfaktorer. På detta sätt har vi kunnat visa att exempelvis hormonsubstitution i klimakteriet ökar risken för bröstcancer men att detta främst är relaterat till förhållandevis "snälla" tumörer. Signe Borgquist visade i sin avhandling 2008 att övervikt har samma effekt. Salma Butt studerade i sin avhandling 2011 olika reproduktiva faktorer och fann att tidigare amning (en faktor med en viss skyddande effekt mot sjukdomen) ökade risken för mer aggressiva tumörer. Ett genomgående drag i dessa studier har varit att faktorer som ökar risken då ökar risken för relativt snällare tumörer, och faktorer med skyddande effekt ökar risken för mer aggressiva former. Den biologiska bak-

grunden är ännu oklar men liknande fynd har rapporterats av flera andra grupper.

Våra studier sker i nära samarbete med onkolog Signe Borgquist och professor Karin Jirstrom på patologen i Lund. De använder sig av de möjligheter den så kallade *tissue microarray* (TMA) tekniken innebär. Genom att förbereda set med mycket små bitar från många olika tumörer kan man snabbt och ekonomiskt undersöka ett stort antal tumörmarkörer. Inom Malmö Kost Cancer Studien har vi nu en prospektiv kohort med 17000 kvinnor där 1000 fått bröstcancer under uppföljningen och där "historiskt" tumörmaterial finns från ca 800 kvinnor. Färdigkonstruerade TMA underlättar den tumörbiologiska klassificeringen betydligt.

Vi deltar sedan flera år i ett europeiskt samarbete (*Metabolic Factors and Cancer*), där vi i en kohort med 600 000 individer analyserar metabola faktorer i förhållande till cancerrisk. Dorte Johansen visade i sin avhandling 2010 ett tydligt samband mellan högt faste-glukos respektive övervikt och en ökad risk för pankreascancer. Åsa Olsson har sedan publicerat flera studier om övervikt och bröstcancer vilka hon presenterat i sin avhandling hösten 2012, se nedan.

Intresset har ökat kraftigt de senaste åren för vitamin D som en möjlig skyddande faktor för många olika sjukdomar men relativt få studier har mätt serumnivåer före diagnos. Martin Almquist studerade detta i förhållande till bröstcancer i sin avhandling 2009 men fann endast en svagt, icke-signifikant, skyddande effekt. I en parallell studie på prostatacancer har vi tillsammans med professor Johan Malm vid klinisk kemi i Malmö sett ett bimodalt samband med en ökad risk för män med relativt låga respektive höga vitamin D nivåer. Sannolikt är sambandet mellan vitamin D och cancer mer komplicerat än bara en eventuellt skyddande effekt. Vi går nu vidare med analyser av vitamin D i förhållande till olika former av bröstcancer och långtidsöverlevnad.

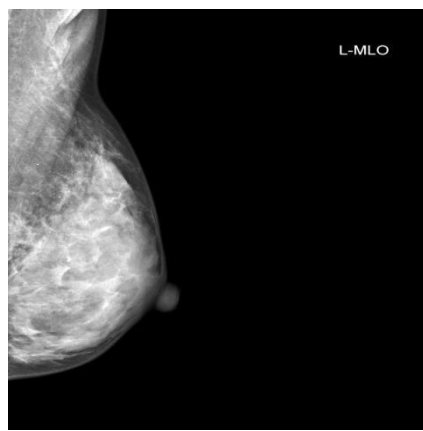
Sedan många decennier har man observerat ett samband mellan sjukdomar i thyroidea och bröstcancer men dessa studier har närmast uteslutande varit tvärsnittstudier. Vi har varit först med att undersöka pre-diagnostiska T3-nivåer i förhållande till risk för bröstcancer och speciellt bland postmenopausala kvinnor såg vi en markant ökad risk med ett tydligt dos-respons förhållande. Senare har vi analyserat fritt T4 i ett större material och även där funnit en ökad bröstcancerrisk. Doktoranderna Ada Tosovic och Jasmin Brandt

har nu påbörjat analyser av thyroideahormon i förhållande till risken för olika former av bröstcancer och här är speciellt hormonreceptorstatus av intresse eftersom tidigare experimentell forskning har visat hur thyroideahormon kan påverka dessa receptorer.

Vi har i flera arbeten undersökt determinanter för tumörstorlek och axillmetastasering. Doktorand Åsa Olsson disputerar i oktober 2012 på en avhandling där hon rapporterar att övervikt ökar risken för stora tumörer och axillmetastaser vid diagnos samt ger en sämre överlevnad. Hennes studier visar dock att dessa samband helt försvinner bland kvinnor som har bjudits in till screening. I en utveckling av detta projekt har vi kunna visa att screeningupptäckt är en oberoende prognostisk faktor vid bröstcancer. Tillsammans med Sophia Zackrisson på röntgen i Malmö går vi nu vidare med undersökningar av mammografisk brösttätthet. Det är känt sedan tidigare att hög brösttätthet (se bild) ökar risken för bröstcancer kanske 3-4 gånger och vi har nu funnit att även överlevnaden är försämrad hos kvinnor med täta bröst. Bekräftande studier behövs, men möjligheten att kunna använda upptäcktsätt och brösttätthet vid bedömning av återfallsrisk kan komma att förfina valet av adjuvant terapi.



*Fettrikt bröst (låg täthet)*



*Bröst med hög täthet.*

Epidemiologisk metodik används för att observera en verklighet som kan vara extremt yvig; materialet kan vara starkt selekterat, mätmetoderna oprecisa, registerdata undermåliga och storleken på materialet begränsat. Självt har jag efter 15 år inte tagit del av någon epidemiologisk studie utan tydliga svagheter, detta inkluderar även mina egna analyser. Det är dock just detta som är epidemiologins stora utmaning och skönhet - att så långt det är möjligt göra systematiska och kritiska observationer av en förrädisk verklighet.

En viktig del av min verksamhet är driften av de populationsbaserade kohorter och biobanker som finns i Malmö: Malmö förebyggande Medicin (33000 deltagare) och Malmö Kost Cancer Studien (28000 deltagare). Undersökningarna började rekrytera deltagare på 70-talet och förutom blodprover svarade alla deltagare på ett frågeformulär om hälsa, livsstil och socioekonomi. Jag är ordförande i ledningsgruppen och leder det dagliga arbetet där vi nu har fem teknisk-administrativa medarbetare. Vi har nu mer än en halv miljon alikvoter i frysarna med prospektivt insamlat serum, plasma och DNA. En uttalad policy är att detta skall vara en öppen tillgång för forskarvärlden och vi gör årligen ett hundratal uttag till olika studier vilket är en stimulerande - och allmänbildande! - del av mitt arbete. Materialet är lättillgängligt för framtida studier av nya markörer för indelning av biologiskt intressanta undergrupper av sjukdomen, samt för studie av potentiella prognostiska markörer.

En utvidgning av exponeringsdata är analysen av s.k. genetiska polymorfismer. Vi har just avslutat analysen av en uppsättning med drygt 1 miljon s.k. SNPar bland våra 1000 fall och bland ca 5000 bröstcancer-friska kvinnor och detta kommer på allvar att ge oss möjlighet att undersöka

interaktion mellan arv och miljö i förhållande till risken för bröstcancer.

Tack vare entusiastiska doktorander, post-docar, övriga medarbetare och kollegor inom andra vetenskapliga områden ser jag ljuset på framtiden och jag vill på detta sätt tacka dem för gott- och roligt-samarbete.

*Litteratur-referenser kan fås från författaren eller Svepet-redaktionen vid förfrågan.*

# LIFEGENE ska belysa hur gener och miljö samspelar vid sjukdomsutveckling

Jaana Gustavsson, Arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska Akademin, Göteborgs Universitet

E-post: jaana.gustavsson@amm.gu.se

**Den stora svenska befolkningsstudien LifeGene, tillsammans med systemstudien Epi-Health; skapar unika förutsättningar för att studera orsaker till sjukdom och samspelet mellan gener och miljö genom att utnyttja modern laboratorie- och informationsteknologi för upprättande av biobanker, samt genom upprepad insamling av data om livsstilsfaktorer.**

LifeGene är ett stort svenskt forskningsprojekt som ska ge nya möjligheter att finna orsakssamband samt förstå samspelet mellan gener och miljö vid uppkomst av sjukdomar. Många menar att stora befolkningsstudier med upprättande av biobanker är enda sättet att fastställa orsakssamband mellan riskfaktorer och sjukdom. Studien kommer på sikt att kunna bidra till förbättrad diagnostik, behandling och förebyggande av sjukdom. Alla de medicinska fakulteterna samarbetar kring projektet och Institutionen för medicinsk epidemiologi och biostatistik, KI, står som värd med Nancy Pedersen, professor i genetisk epidemiologi, i spetsen.

Studien är en populations-baserad, prospektiv kohort-studie som ska inkludera ett slumpmässigt urval av Sveriges befolkning. Målet är att inkludera en halv miljon personer i alla åldrar, såväl vuxna (18-50 år), ungdomar (11-18 år) som barn (<11 år). Föräldrar har även möjlighet att låta sina barn delta redan från födseln, och data från föräldrarna kan samlas in redan innan barnen föds, vilket ger unika möjligheter att förstå sjukdomar som uppkommer tidigt i livet. Deltagarna kommer att genomgå enklare hälsoundersökningar (t ex mätning av blodtryck, lungfunktion, vikt och midjemått), lämna blod- och urinprov samt svara på webbaserade enkäter om hälsa och symptom samt livsstil och miljö, och kommer att följas upp regelbundet med 5-årsintervall för hälsoundersökningar och årligen för enkäterna i minst 20 år.

Sverige och övriga Norden har unika förutsättningar att bedriva storskaliga, longitudinella epidemiologiska studier med sina personnummer, sin allmänna hälsovård, samt populations- och vårdregister. Sverige befinner sig dessutom i framkant vad gäller utveckling av informationsteknologi och automatiserade laboratoriemetoder,

som är ett viktigt led vid upprättande av omfattande biobanker och databaser som krävs för att bearbeta all data som samlas in i LifeGene.

LifeGene kommer med all sannolikhet att kunna bidra till en ökad förståelse för många sjukdomsområden, såsom infektionssjukdomar, inflammatoriska sjukdomar och allergi, cancer, metabola och kardiovaskulära sjukdomar, muskuloskeletala sjukdomar och störningar, neuropsykiatriska sjukdomar och hörselnedsättning, som var de områden som fokuserades på vid designen av studien.



*Professor Nancy Pedersen, vetenskapligt ansvarig för LifeGene projektet.*

–LifeGene ger oss möjlighet att bättre förstå dessa sjukdomsområden men även andra sjukdomar som träder in mitt i livet såsom olika smärttillstånd, sömnsvårigheter och gastrointestinala sjukdomar. Upprepade mätningar och insamlade av livsstilsdata ger en unik möjlighet att kartlägga orsaker till dessa sjukdomar, säger Nancy Pedersen.

Det är väl känt att det finns en stor variation i hur olika personer svarar på interventioner av livsstilsfaktorer, såsom förändringar i kost, motion och rökning. Människor har uppenbarligen olika känslighet för skadliga effekter av miljöfaktorer och där spelar den genetiska variationen mellan individer sannolikt en stor roll. Däremot vet vi fortfarande ganska lite om mekanismerna för samspelet mellan gener och miljöfaktorer vid uppkomst av sjukdom, och för att studera detta mer krävs detaljerade och upprepade mätningar av livsstil och miljö. Idag har vi möjlighet att tillgå detaljerad genetisk data, och en stor mängd information om riskgenotyper framförallt från senaste årens associationsstudier (*Genome Wide Association studies*), som dock inte motsvaras av lika detaljerad information om livsstilsfaktorer. Detta har gjorts möjligt i LifeGene genom de omfattande webbaserade enkäterna med frågor om bl a kost, fysisk aktivitet, stress och rökning, och eftersom enkäterna kommer att besvaras varje år, kan man följa förändringar i livsstilsfaktorer på ett sätt som få studier gjort tidigare.

En pilotstudie genomfördes under 2009-2010 i Stockholm, Umeå och Alingsås för att undersöka svarsfrekvens samt logistiken med t ex transporter av bioprover. Den stora studien startade 2010 och hittills har över 20 000 personer rekryterats i Stockholm, Umeå och Alingsås.

Studien drabbades dock av ett bakslag i slutet av 2011, då studien stoppades efter att Datainspektionen vid en granskning av forskningsprojektet menade att insamling av personuppgifter för framtida forskning strider mot Personuppgiftslagen (PuL). Datainspektionen menade att syftet med den framtida forskningen är alltför vagt, men också att riksdag och regering bör se över lagstiftningen kring databashantering av personuppgifter för framtida forskning. KI har överkla-

gat beslutet till Förvaltningsrätten och frågan har även diskuterats i riksdag och regering. Utbildningsminister Jan Björklund har ställt sig positiv till registerforskning och LifeGene och regeringen har tillsatt en utredning, ledd av Bengt Westerberg, som ska se över lagstiftningen för att möjliggöra en fortsättning av registerforskning och LifeGene.

–Ett viktigt lagrådsmöte ska äga rum den 30 april där ett nytt lagförslag ska diskuteras. Förhoppningen är att en ny lag ska träda i kraft den 1 oktober 2013 som möjliggör en fortsättning för LifeGene, säger Nancy Pedersen.

Data från LifeGene är tillgängligt för forskare såväl i Sverige som internationellt och förfrågningar om nya forskningsprojekt läggs ut regelbundet på LifeGenes hemsida. En oberoende kommitté granskar de föreslagna forskningsprojekten, som givetvis även måste genomgå den sedvanliga etikprövningen.

-Materialet från LifeGene växer och blir mer och mer värdefullt ju längre studien fortgår. Hittills har 14 olika forskningsprojekt fått etiktillstånd för att starta studier på LifeGene-materialet, men projekten avvaktar tills den nya lagen träder i kraft, avslutar Nancy Pedersen.

Mer information om LifeGene kan man finna på [www.lifegene.se](http://www.lifegene.se)

samt i den publicerade artikeln:

*Almkvist C, Adami H-O, Franks PW, Groop L, Ingelsson E, Kere J et al. LifeGene- a large prospective population-based study of global relevance. Eur J Epidemiol (2011) 26:67-77*



## EuroEpi och NordicEpi i Århus

### EUROPEAN CONGRESS OF EPIDEMIOLOGY (EUROEPI) 2013

EuroEpi och NordicEpi hålls i år i samband med varandra i Århus 11-14 augusti. Arrangörerna har mottagit 668 abstracts från 559 forskare från hela världen. Av dessa är 200 från Skandinavien, så det blir en stark nordisk representation på konferensen. Det har även kommit in bidrag från USA, Sydamerika och flera andra länder, uppger Henrik Stövring som är ledare för organisationskommittén.

Det finns även ett rikt program med inviterade talare från Europa och USA, bland andra kommer Valerie Beral, från Cancer Epidemiology Unit vid Oxford Universitet och Miguel Hernan från Harvard School of Public Health, som även kommer att avhålla en kurs om kausal inferens. Debbie Lawlor, från School of Social and Community Medicine vid Bristol Universitet föreläser och håller en kurs om repeated measures. Kurserna hålls på konferensens första dag innan lunch. På konferensens sista dag är det nordiska studier som är i fokus när årets NordicEpi hålls. Deadline för early bird-registrering är 15 juni.

Mer information och registrering för båda arrangemangen på hemsidan [EuroEpi2013.org](http://EuroEpi2013.org)



*Århus, Danmark (EuroEpi2013.org)*

## EpiHealth course in Molecular Epidemiology

Molecular epidemiology aims to identify genetic and environmental risk factors at the molecular level to study the etiology, distribution and prevention of disease within families and across populations. The research field has arisen through the merging of molecular biology and epidemiology, and aims to improve understanding of the pathogenesis of disease by identifying genetic variants, metabolites, proteins and other molecules that influence the risk of developing disease.

This EpiHealth course aims to give an overview of the field, with a focus on genetic epidemiology, including practical exercises. The course will be held in Uppsala 28-29 November and will be led by Erik Ingelsson and Tove Fall.

### Contents

- Genetic epidemiology with a focus on genomics of common diseases including genome-wide association studies and application of next-generation sequencing in human populations
- Practical hands-on training of genetic association studies
- Clinical -omics: Transcriptomics (RNA sequencing and microarray data), metabolomics and proteomics
- The use of biomarkers in epidemiological studies: Analytical and clinical validity, clinical utility
- Mendelian randomization

More information on how to register for the course, please contact [erik.ingelsson@medsci.uu.se](mailto:erik.ingelsson@medsci.uu.se) and [tove.fall@medsci.uu.se](mailto:tove.fall@medsci.uu.se).

SVEPET-redaktionen  
 c/o Jaana Gustavsson  
 Arbets- och miljömedicin  
 Medicinaregatan 16A  
 Box 414  
 40530 Göteborg

**B**

Porto betalt  
 Sverige

## Kurser och konferenser

Kurs/konferens	Datum	Plats	Arrangör/kontakt
	<b>2013</b>		
Summer Session in Epidemiology and Biostatistics	6-31 maj & 3-28 juni	Montreal, Canada	<a href="http://www.mcgill.ca/epi-biostat-occh/summer">http://www.mcgill.ca/epi-biostat-occh/summer</a>
Course in advanced exposure assessment	27-31 maj	Utrecht, Holland	<a href="http://www.utrechtsummerschool.nl/">http://www.utrechtsummerschool.nl/</a>
Summer school in modern methods of epidemiology	9-22 juni	Treviso, Italien	<a href="http://www.biostatpepi.org/">http://www.biostatpepi.org/</a>
Summer courses of the European Educational program in Epidemiology	17-21 juni & 22 juni-12 juli	Florens, Italien	<a href="http://www.eepe.org/">http://www.eepe.org/</a>
Society for Epidemiological Research annual meeting	18-21 juni	Boston, USA	<a href="http://www.epiresearch.org/meeting/">http://www.epiresearch.org/meeting/</a>
International Conference on Epidemiology in Occupational Health	18-21 juni	Utrecht, Holland	<a href="http://www.epicoh.org/conf.htm">http://www.epicoh.org/conf.htm</a>
Course in environmental and occupational epidemiology	25 juni – 4 juli	Utrecht, Holland	<a href="http://www.utrechtsummerschool.nl/">http://www.utrechtsummerschool.nl/</a>
Summer Course: assessing Public Health in Emergency Situations	1-12 juli	Bryssel, Belgien	<a href="http://www.aphes.be/">http://www.aphes.be/</a>
Summer school in advanced epidemiology and preventive medicine	7-26 juli	Tel Aviv, Israel	<a href="http://2011.aspher.org/pg/event_calendar/view/33984">http://2011.aspher.org/pg/event_calendar/view/33984</a>
International Conference on Climate Change and Global Warming	15-16 juli	Stockholm	<a href="https://www.waset.org/conferences/2013/stockholm/icccgw/">https://www.waset.org/conferences/2013/stockholm/icccgw/</a>
European Congress of Epidemiology	11-14 augusti	Århus, Danmark	<a href="http://www.euroepi2013.org">http://www.euroepi2013.org</a>
Erasmus summer programme	12-30 augusti	Rotterdam, Holland	<a href="http://erasmussummerprogramme.nl/">http://erasmussummerprogramme.nl/</a>
NordicEpi - Nordic Epidemiological Meeting	14 augusti	Århus, Danmark	<a href="http://www.euroepi2013.org">http://www.euroepi2013.org</a>
ISEE conference (with ISES and ISI-AQ)	19-23 augusti	Basel, Schweiz	<a href="http://www.ehbasel13.org/">http://www.ehbasel13.org/</a>
Conference of the International Society for Clinical Biostatistics	25-29 augusti	München, Tyskland	<a href="http://www.iscb2013.info/">http://www.iscb2013.info/</a>
American College of Epidemiologists annual meeting	21-24 september	Louisville, USA	<a href="http://www.acepidemiology.org/content/2013-annual-meeting">http://www.acepidemiology.org/content/2013-annual-meeting</a>
International Conference on Health Policy Statistics	9-11 oktober	Chicago, USA	<a href="http://amstat.org">http://amstat.org</a>
Nationellt SIMSAM-möte	16 oktober	Umeå	<a href="http://simsam.nu/ailec_event/national-simsam-meeting-2/?instance_id=71">http://simsam.nu/ailec_event/national-simsam-meeting-2/?instance_id=71</a>
Annual Meeting of the American Public Health Association 2013	2-6 november	Boston, USA	<a href="http://www.apha.org/meetings/highlights">http://www.apha.org/meetings/highlights</a>
Annual conference of the European Public Health Association (EUPHA)	13-16 november	Bryssel, Belgien	<a href="http://www.eupha.org/">http://www.eupha.org/</a>
EpiHealth course in Molecular Epidemiology	28-29 november	Uppsala	Kontakt: <a href="mailto:erik.ingelsson@medsci.uu.se">erik.ingelsson@medsci.uu.se</a>