

# Bladet

från SveDEN  
Nummer 21 2010

## Adress till SveDEN och Bladet:

Birgitta Meding  
Institutet för miljömedicin  
Norra Backa, 3 tr  
171 76 Stockholm  
tel 08-52 48 00 37  
e-mail: birgitta.meding@ki.se

## Aktuell information om epidemiologiska aktiviteter för och bland dermatologer från Svenska Dermato-Epidemiologiska Nätverket, SveDEN

### I SveDENs idégrupp ingår:

Chris Anderson Linköping [chris.anderson@lio.se](mailto:chris.anderson@lio.se), Birgitta Meding Stockholm [birgitta.meding@ki.se](mailto:birgitta.meding@ki.se),  
Berndt Stenberg Umeå [berndt.stenberg@vll.se](mailto:berndt.stenberg@vll.se), Åke Svensson Malmö [ake.svensson@skane.se](mailto:ake.svensson@skane.se),  
Anna Josefson Örebro [anna.josefson@orebroll.se](mailto:anna.josefson@orebroll.se),  
Kristofer Thorslund Stockholm [kristofer.thorslund@karolinska.se](mailto:kristofer.thorslund@karolinska.se)

## Referat från Vadstena möte i dermatoe- pidemiologi 11-12 mars 2010

### Alla stenar vändes i Vadstena

Den 11- 12 mars sammanstrålade en grupp epidemiologi-intresserade i ett vintrigt Vadstena, som numera inte bara är en stad fylld av spännande historia utan även en traditionsenlig mötesplats för epidemiologiengagerade individer. Efter tidigare lyckade sammankomster var förväntningarna på årets träff höga. Årets tema var riskbedömning.

Mötet inleddes med lunch och därefter hälsade Idégruppen SveDEN deltagarna välkomna. Först ut att föreläsa var Michael Hoffman, Linköping. Han talade på ett inspirerande sätt om olika aspekter på risk/benefit i sjukvården. Bland annat fick han oss att reflektera över begrepp som risk, hot, sannolikhet och konsekvens. Även tänkvärda funderingar kring eventuella risker med information väcktes – när och om vad man ska informera, i vilken mån samhällsdebatten kan bidra till hur individer upplever riskbegreppet etc.

Därefter tog Ulf Wester från Strålsäkerhetsmyndigheten (tidigare statens strålskyddsinstitut, SSI) över och ”upplyste” deltagarna om risker och effekter med solarier. Allt kompletterat med en intressant historisk tillbakablick inom området.

Sist ut att informera under dag ett var Hans Stenlund, Umeå. ”Husstatistiker” Stenlund guidade oss med van hand allt djupare in i epidemiologins värld.

Kvällen avslutades med en fantastiskt intressant guidad tur samt middag i munkarnas sovsal, där flertalet deltagare bjöd på spännande anekdoter. En extra minnesvärd historia bidrog Hans Carlsson från Astellas med, där han efter ett förmodat släktskap med före detta statsministern Ingvar Carlsson klarade sig ur en knivig situation.

Hans Stenlund fortsatte sin föreläsning under dag två med att berätta om bland annat kumulativ incidens, attributabel risk, logistisk regression och chi-square test. Det som tidigare verkat något komplicerat framstod efter Hans Stenlunds pedagogiska föreläsning som både greppbart och logiskt.

Därefter höll Idégruppen i en ”speed dating” kring olika projektidéer. Några av de förslag som diskuterades var huruvida [www.pdf.nu](http://www.pdf.nu) kan användas som forum för en eventuell Idébank, kunskapsutbyte samt möjlig kontaktyta för engagerade inom olika dermatologiska intresseområden. Detta skulle kunna bidra till ökat samarbete och till kunskapsutbyte i större utsträckning än hittills.

Med nästa programpunkt avrundades årets möte. Här berättade Kristofer Thorslund, Stockholm, om sitt projekt med

psoriasispatienter och behandling med SSRI preparat. Magnus Falk, Linköping, i sin tur berättade om sitt projekt där ljusstest används som en preventiv åtgärd för att förebygga hudcancer. Båda projekten bjöd in till intressanta diskussioner.

Idégruppen avslutade årets möte, därefter åkte vi alla i väg mot olika platser i landet och i vissa fall utanför dess gränser. Flertalet färdades med tåg, kanske var det en och annan som funderade på hur stor risken var att tåget skulle komma fram senare än beräknat.

*Henrietta Passlov, Malmö*

## Referat av tre aktuella avhandlingar

### Hand eczema - severity and medical attendance in relation to prognosis

I det danske sundhedsvæsen vil den første lægekontakt for patienter med håndeksem som regel være den alment praktiserende læge. Det vil være den praktiserende læges opgave at iværksætte en behandling, bidrage med generelle hulejemæssige råd samt at viderehenvise til en dermatologisk speciallæge, hvis det skønnes indiceret.

Hovedformålet med denne afhandling var at beskrive de kliniske ændringer, fra det første besøg hos en dermatolog og igen 6 måneder senere og derved definere faktorer med betydning for sværhedsgraden af håndeksemet ved inklusionen og en dårlig prognose. Desuden var det ønsket at kortlægge processen, i et tidsmæssigt perspektiv, fra debut af håndeksemet til patienten opsøgte egen læge (patient-forsinkelse) og derfra til vedkommende blev undersøgt af en dermatologisk speciallæge (system-forsinkelse), samt at undersøge om tidsforløbet havde en prognostisk betydning.

Studiet var en multicenterundersøgelse med bidrag fra 9 dermatologiske klinikker i Danmark. I perioden januar 2006 til februar 2007 blev ialt 799 patienter, nyhenvist med håndeksem, inkluderet i studiet. Undersøgelsen var designet som et opfølgende studie, hvor sværhedsgraden af håndeksemet blev vurderet klinisk ved inklusionen og ved en opfølgende undersøgelse. Patienterne vurderede også selv sværhedsgraden af håndeksemet ved hjælp af en fotografisk guide og supplerende information blev indhentet via spørgeskemaer.

Som et væsentligt fund viste studiet, at blandt de patienter (n=333) som havde konsulteret en dermatolog for første gang nogensinde pga. håndeksem var median patient-forsinkelsen 3 måneder. Median system-forsinkelsen var

ligeledes 3 måneder. Den selvvaluerede sværhedsgrad af håndeksemet, foretaget ved hjælp af den fotografiske guide, ved inklusionen og ved den opfølgende undersøgelse viste, at de patienter, som havde opsøgt egen læge tidligt havde den bedste prognose i forhold til de patienter, som først senere var gået til lægen. For hver måned patienten ventede blev odds ratioen for en dårlig prognose således øget med en faktor 1,11 (95 % konfidensinterval:1,02–1,21).

Tidsforløbet fra patienten gik til egen læge til vedkommende blev set af en dermatolog, havde en mindre klar betydning. For hver måned patienten ventede blev odds ratioen for en dårlig prognose øget med en faktor på 1,05 (95 % konfidensinterval1,00–1,10).

Det kunne således konkluderes, at mange patienter med håndeksem er forholdsvis længe undervejs i sundhedssystemet, hvilket overordnet set er associeret med en dårligere prognose.

*Marianne Hald  
Videncenter for Allergie  
Gentofte, Danmark*

### Prevalence of and Risk Factors for Chemical Sensitivity - Epidemiological and Genetic Studies

Multiple chemical sensitivity (MCS) is characterised by the reporting of symptoms from several organs following the inhalation of multiple, unrelated chemicals in concentrations below what is normally associated with toxicological responses, and the aetiology and pathophysiology of MCS remain essentially unexplained.

This PhD thesis aimed at addressing several unanswered questions concerning MCS using epidemiological and genetic approaches: What are the prevalence, character, and individual consequences of symptoms related to chemical sensitivity in a general population? Can previous findings of genetic susceptibility in MCS be reproduced? What is the relationship between allergy and MCS?

Based on 4,242 returned questionnaires in a questionnaire study of 6,000 individuals living in Greater Copenhagen, we found that symptoms related to inhalation of airborne chemicals were common (27%), that a minority of individuals (3.3%) reported the symptoms to affect social life or occupational conditions, and that symptoms from the central nervous system were most predictive for the severity of chemical sensitivity.

In a genetic study of 96 MCS patients and 1,216 controls, variants in the genes encoding cytochrome P450 2D6, arylamine N-acetyltransferase 2, paraoxonase 1, methylene tetrahydrofolate reductase, and the cholecystokinin 2 receptor, previously found associated with MCS, our results suggest these variants are of less importance to MCS than previously reported or that gene-environment interactions or significant degrees of genetic heterogeneity in MCS underlie inconsistent findings in the literature.

In a health examination of 3,460 individuals, those with self-reported chemical sensitivity showed increased patch test reactivity – especially non-allergic cutaneous reactions were associated with chemical sensitivity – but no association was found to type I allergy as measured by skin prick testing.

*Nikolaj Drimer Berg  
Videncenter for Duft- og Kemikalieoverfølsomhed  
Gentofte, Danmark*

### **Methodological aspects of unspecific building related symptoms research**

Denna avhandling bygger på två studier av kontorsarbetare i Umeå där även deltagare från Vasa fanns med i den andra studien. Enkäter till 580 respektive 3869 deltagare skickades ut 2000 och 2004-2006. Dessa innehöll bland annat frågor om deltagarnas allmän-, slemhinne- och hudsymtom och utifrån deras svar valdes ”fall” och kontroller ut för mätning av deras kemiska exponering. Symtomen som falldefinitionen baserades på är sådana som WHO har listat som typiska ”byggnadsrelaterade” symtom i byggnader med brister i luftkvaliteten (sk sjukhus-symtom). I den första studien mättes kemisk exponering för 79 personer och i den andra 209 personer. Det övergripande syftet var att hitta samband mellan kemisk exponering och symtom.

I den första studien undersöktes variabiliteten i kemisk exponering inom hus utifrån frågeställningen hur kontrollerna skulle väljas i den andra studien. Har alla som arbetar i samma hus ungefär samma exponering måste kontrollerna väljas från hus där det inte finns fall, annars kommer fall och referent att ha samma exponering. Vi fann emellertid att för de flesta ämnen var variationen i exponering större inom än mellan olika hus vilket gjorde att kontrollerna kunde välja slumpvis.

En annan frågeställning var vilken provtagningsmetod för flyktiga organiska ämnen som skulle användas i den andra studien och hur man skulle jämföra de olika metoderna. Det finns flera adsorbenter som kan användas för detta

ändamål. Man kan jämföra vilken adsorbent som fångar flest ämnen, mäter högsta halter eller har lägsta blankar, men man vet ju inte vilka ämnen som är associerade med symtom och därmed intressanta att mäta. Bland de personer som deltog i den första studien fanns 15 fall och lösningen blev att jämföra resultaten från samtidiga mätningarna med de olika adsorbenterna och se vilken adsorbent som gav den bästa PLS-DA modellen (partial least squares discriminant analysis) som separerade fall och kontroller.

Valet av fall och referenter i den andra studien, för vilka kemiska exponering skulle mätas, gjordes utifrån de symtom deltagarna rapporterade att de haft de senaste tre månaderna innan de fyllde i enkäten. Önskvärt är att ”mäta” symtom samtidigt som exponeringsmätningen görs. Därför tillfrågades deltagarna om sina symtom även under den vecka som mätningen pågick. Om vi använde samma kriterier för fall och kontroller i den första respektive andra enkäten visade det sig att vart femte fall blev kontroll, och två av fem kontroller blev fall när vi klassade dem utifrån rapporterade symtom under mätveckan. Rapportandet av symtom förändrades olika mycket för de olika symtomen mellan mättillfällena. Klassificeringen i fall och kontroller bland deltagare yngre än medianåldern och atopiker förändrades mer än bland dem som var äldre och dem som inte var atopiker, även om man tar hänsyn till att det fanns fler atopiker i den yngre kategorin. En tolkning kan vara att mätningen av kemisk exponering gjorde deltagarna mer uppmärksamma på de symtom de hade, men även att själva mätningen kan göra att man upplevde sin miljö som mer hotande och därför rapporterade symtom.

När det gäller den kemiska exponeringen hade fall definierade utifrån svar under mätveckan en lägre ozonexponering än motsvarande kontroller. En förklaring skulle kunna vara att ozonet reagerat med andra ämnen hos fallen varvid reaktiva ämnen bildats.

*Bo Glas, Umeå Universitet*

### **Två internationella artiklar publicerade under våren från the European Dermato-Epidemiology Network (EDEN)**

**Naldi et al. Br J Dermatol 2010; 162: 384–389**

I denna artikel sker en genomgång av kliniska behandlingsstudier för psoriasis under perioden 2001-2006. Under de sex åren publicerades 140 randomiserade och kontrollerade studier i 14 av de mest inflytelserika allmänna medicinska respektive dermatologiska tidskrifterna.

Totalt 28 olika behandlingsmodaliteter studerades. Huvuddelen avsåg farmakologiska interventioner och i endast 5 studier (3,5%) bedömdes icke-farmakologisk intervention. Flest studier (37%) avsåg lokalbehandlingsmedel, sedan i fallande skala kom biologiska läkemedel (28%), konventionell systembehandling (13%) samt ljusbehandling (11%).

En tydlig förändring jämfört med perioden 1977-2000 var att andelen parallellgruppstudier ökat, att studiegruppens storlek ökat samt att andelen studier med en duration över 4 månader ökat. Samtliga dessa förändringar är positiva. PASI ökar i användning som utfallsmått och fanns med i 90 studier (57,7%) trots att PASI bedöms som ett tämligen mediokert utfallsmått. Patientfokuserade utfallsmått används tyvärr fortfarande i mycket begränsad omfattning.

Placebokontrollerade, industrisponserade, studier förekommer i hög grad och har dessutom ökat från 45% 1977-2000 till 69% under aktuella studieperioden. Tyvärr ger placebokontrollerade studier klinikern föga hjälp i valet av lämpligaste behandling för patienten.

Psoriasis är i de flesta fall en kronisk sjukdom och designen av behandlingsstudier bör anpassas till detta förhållande.

Önskvärt för framtiden är att andelen placebokontrollerade studier minskas, medan studier med lång duration och studier med direkta jämförelser mellan olika behandlingar stimuleras. Önskvärt är också att öka andelen oberoende studier där man värderar kliniskt viktiga aspekter på behandlingen av sjukdomen.

### **Langhan S et al. Arch Dermatol 2010; 146: 534–541**

I denna studie värderas kvaliteten i dermatologiska kohortstudier, fall-kontrollstudier och tvärsnittsstudier. Artiklar

publicerade under en 3-års period, 2005–2007, valdes ut i fem dermatologiska tidskrifter – the Archives of Dermatology, the British Journal of Dermatology, the Journal of the American Academy of Dermatology, the Journal of Investigative Dermatology och Acta Dermato-Venereologica.

291 studier identifierades varav 138 uppfyllde inklusionskriterierna. Fördelningen av studier var enligt följande: kohortstudier (38%), fall- kontrollstudier (32%) och tvärsnittsstudier (30%). Samtliga studier finns listade på hemsidan för EDEN.

De kriterier som användes vid utvärderingen baserades på STROBE-initiativet (1). Varje artikel bedömdes av två oberoende personer. Vid kvarstående oenighet fick en tredje person ha sista ordet i bedömningen. Den som vill informera sig mera om metodologin i framtagandet av frågorna rekommenderas att läsa originalarbetet.

Studien som är den första i sitt slag inom dermatologin redovisar på ett systematiskt sätt ett stort antal brister i redovisningen av observationsstudier i dermatologiska tidskrifter. Ett sätt att förbättra kvaliteten i epidemiologiska studier kan vara att STROBE-kriterierna tydligt framgår i tidskrifternas författarinstruktioner.

### **Referens**

1. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS Med. 2007;4:e296

*Åke Svensson, Malmö*