

# Svenska kvalitetsregister slår hål på larmrapporter

REGISTER MED STORA STUDIEPOPULATIONER GER LITEN RISK FÖR FYND BASERADE PÅ SLUMP ELLER FÖRVÄXLING

**Epidemiologisk övervakning** som leder till upptäckt av nya orsaker till sjukdom är en viktig del av medicinsk forskning. Detta illustreras av det nyligen upptäckta misstänkta sambandet mellan infektion med zikavirus hos gravida kvinnor i Syd- och Mellanamerika och mikrocefali hos barn som exponerats för virus intrauterint.

Nästan varje vecka publiceras artiklar i dagspressen om potentiella riskfaktorer för sjukdom.

Forskare och journalister har ett intresse i att föra fram viktiga forskningsresultat, men de har också ett gemensamt ansvar att kritiskt granska och värdera de påvisade sambanden. Sådana samband kan bero på slumpen, framför allt om studien är liten, och ibland kan förväxlingsfaktorer förklara det observerade sambandet.

Några nyligen publicerade artiklar med efterföljande försök till replikation av resultaten illustrerar värdet av svenska kvalitetsregister i kombination med andra sjukvårdsregister.

## Prostatacancer och malignt melanom

År 2014 visade en studie i Health profes-



**Pär Stattin**, överläkare, professor, urologi, Akademiska sjukhuset; Uppsala universitet; institutionen för kirurgi och perioperativa vetenskaper, urologi och andrologi, Umeå universitet

• par.stattin@umu.se

sional follow-up study vid det ansedda Harvarduniversitetet en dubbling av risken för malignt melanom bland män med prostatacancer [1]. Studien publicerades i den välrenommerade vetenskapliga tidskriften *Journal of Clinical Oncology*. Resultaten baserades på 57 män med prostatacancer, vilka senare diagnostiserats med melanom. Forskarna föreslog att höga halter av testosteron var den gemensamma riskfaktorn för prostatacancer och melanom.

För att undersöka detta samband samkordades Nationellt kvalitetsregister för hudmelanom med Prostate cancer data base Sweden (PcBase), som innehåller information från Nationella prostatacancerregistret (NPCR), Patientregistret, Dödsorsaksregistret och LISA-databasen (Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier). PcBase innehåller förutom uppgifter om män med prostatacancer också information om drygt 500 000 kontrollmän utan prostatacancer [2, 3].

## Svensk studie visade andra resultat

I en studie som baserades på 14 gånger fler fall av melanom bland män med prostatacancer än i den amerikanska studien diagnostiserades melanom bland 0,8 procent av män med prostatacancer och bland 0,7 procent av kontrollmännen.

Män med prostatacancer hade en liten men statistiskt säkerställd ökad risk för melanom även i PcBase, men det hade också gifta män, män med hög utbildningsnivå, hög inkomst och män i södra Sverige. De starkaste sambanden påvisades mellan ytliga melanom (stadium 0) och prostatacancer av lågrisktyp samt mellan ytliga melanom och hög utbildning och hög inkomst. Däremot fanns det inget samband mellan avancerade melanom och dessa faktorer. Sambandet var också svagare bland män med avancerad prostatacancer.

I tillägg till sambandet med melanom fanns det också ett samband med basal-

cellscancer, vilket inte fanns i den ursprungliga studien.

## Tidstrender förklarar samband

Risken för både melanom och basalcellscancer är starkt relaterad till UV-strålning. Under de senaste 50 åren har incidensen av hudcancer ökat femfaldigt i Sverige, vilket till en del förklaras av fler semesterresor till sydliga breddgrader. Under de senaste 20 åren har det också skett en stark ökning av incidensen av prostatacancer, framför allt lågrisktyp, på grund av ökad användning av PSA-testning. Förekomsten av ytliga melanom och prostatacancer av lågrisktyp är högst bland män med hög socioekonomisk status.

Dessa tidstrender tillsammans med riskmönstret i PcBase talar för att hög solexponering och tidig borttagning av

»Med hjälp av dessa register kan potentiella samband granskas och förhastade slutsatser på bräcklig grund kan ifrågasättas eller avskrivas.«

hudförändringar, vilket är särskilt uttalat bland män med hög socioekonomisk status som också oftare PSA-testar sig, orsakade den observerade riskökningen för melanom bland män med prostatacancer.

Det betyder att det viktigaste rådet för att minska risken för hudcancer fortfarande är att undvika solbestrålning.

## Melanom och fosfodiesterashämmare

Samma forskargrupp från Harvard har även rapporterat att användning av potensläkemedlet sildenafil (Viagra), en fosfodiesterashämmare, ökade risken för malignt melanom [4]. Resultaten baserades på 14 (!) personer med melanom bland

### HUVUDBUDSKAP

- Många larmrapporter grundar sig på litet studieunderlag där risken för slumpfynd är stor och hänsyn inte tagits till möjliga förväxlingsfaktorer.
- Svenska kvalitetsregister i kombination med andra sjukvårdsregister utgör en unik resurs för att studera ovanliga biverkningar av läkemedelsbehandling, eftersom studiepopulationerna är mycket stora och det finns noggrann information om sjukdomskaraktäristika, behandling och möjliga förväxlingsfaktorer.
- I artikeln ges tre exempel på samband som starkt kan ifrågasättas efter det att resultaten i den ursprungliga studien inte kunnat replikeras i studier baserade på svenska kvalitetsregister i kombination med andra register.



Illustration: Colourbox

Svenska kvalitetsregisters unikt stora studiepopulationer med noggrann information om sjukdomskaraktäristika, behandling och möjliga förväxlingsfaktorer kan minska bruset av falska larm.

män som i en enkät uppgivit att de använt sildenafil. Författarna framförde hypotesen att orsaken till sambandet var en metabol väg som i utvecklingen av melanom påverkas av sildenafil.

Resultaten fick stor uppmärksamhet i USA, där vissa advokater omedelbart började annonsera efter män som använt sildenafil och drabbats av melanom för att kunna stämma tillverkaren.

För att replikera dessa fynd genomfördes ånyo en studie där melanomregistret kombinerades med kontrollmännen i PcBase i en mångdubbelt större studie, där antalet recept på fosfodiesterashämmare relaterades till risken för melanom [5].

### Samband orsakades av förväxlingsfaktorer

I enighet med Harvardstudien påvisades statistiskt säkerställt samband; sambandet var dock svagare, och flera observationer i den svenska studien talade mot ett orsakssamband mellan fosfodiesterashämmare och melanom. Män som hade tagit ut ett enda recept hade allra högst risk för melanom, och högst var risken för ytliga melanom. Män med hög inkomst och hög utbildning hade också ökad risk för melanom. Dessutom hade män som använt fosfodiesterashämmare ökad risk för basalcancers, en cancerform som inte innefattar den citerade metabola vägen.

Sammantaget talar fynden i den svenska studien för att det iakttaga sambandet mellan fosfodiesterashämmare och melanom inte är kausalt, utan i stället orsakas av förväxlingsfaktorer. Män med hög socioekonomisk status använder fosfodiesterashämmare i högre utsträckning

(ingen läkemedelsrabatt på dessa läkemedel), de solar mer och tar bort hudförändringar tidigare; därmed har de högre risk för diagnos av hudcancer, framför allt i tidigt skede, än män med låg socioekonomisk status.

Slutsatsen av denna studie är att det inte finns anledning att avstå från fosfodiesterashämmare på grund av oro för melanom.

### Risk för återfall kunde inte verifieras

Erektildysfunktion är en mycket vanlig biverkan av radikal prostatektomi. Därför blev uppmärksamheten stor när en studie från den välrenommerade Martinkliniken i Hamburg, Tyskland, förra året rapporterade ökad risk för återfall i prostatacancer för män som behandlats med fosfodiesterashämmare [6]. I en undersökning med samma design från ett stort italienskt cancercentrum fann man dock ingen ökad risk för återfall bland män som använt fosfodiesterashämmare [7].

För att ytterligare kartlägga det eventuella sambandet undersöktes i PcBase bruket av fosfodiesterashämmare och risken för återfall i prostatacancer [8]. I en fallkontrollstudie undersöktes 248 män som fått återfall inom 5 år efter radikal prostatektomi och 4 886 kontroller som inte fått återfall. Antalet uttagna recept på fosfodiesterashämmare relaterades till risk för återfall, och i analysen ingick förväxlingsfaktorerna tumörstadium, civilstånd, utbildningsnivå och årsinkomst. Studien fann ingen ökad risk i analysen av alla män som tagit ut recept och inte heller bland män som tagit ut flest recept.

Vid en sammantagen granskning av dessa studier finns det inte evidens för att

fosfodiesterashämmare ökar risken för återfall av prostatacancer efter operation, och det finns ingen anledning att ändra på indikationerna för förskrivning av dessa potensläkemedel.

Det finns alltså ingen anledning att avstå från behandling med fosfodiesterashämmare för erektil dysfunktion efter prostatektomi.

### Kvalitetsregistren är en unik resurs

De citerade läkemedelsstudierna är »post-authorisation safety studies» (PASS) (dvs säkerhetsstudier av godkända läkemedel), som kan identifiera ovanliga läkemedelsbiverkningar, men om studien är liten kan ett samband vara ett slumpfynd. Samband kan också orsakas av förväxlingsfaktorer relaterade till både exponering och utfall, vilket ger upphov till statistiska samband som inte motsvaras av orsakssamband.

För att värdera potentiella samband mellan läkemedelsanvändning och sjukdomsrisk är våra svenska kvalitetsregister i kombination med information i andra sjukvårdsregister om tex uttagna recept en unik resurs. Med hjälp av dessa register kan potentiella samband granskas och förhastade slutsatser på bräcklig grund ifrågasättas eller avskrivs.

På så vis kan bruset av falska larm minskas så att fokus sätts på rätt preventiva åtgärder som kan minska risken för sjukdom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DX9W

### Läs mer!

Fullständig referenslista på  
Läkartidningen.se

### REFERENSER

1. Li WQ, Qureshi AA, Ma J, et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2014;31(35):4394-9.
2. Thomsen FB, Folkvaljon Y, Garmo H, et al. Risk of malignant melanoma in men with prostate cancer: nationwide, population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(9):2154-60.
3. Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction and risk of malignant melanoma. *JAMA*. 2015;313(24):2449-55.
4. Michl U, Molfenter F, Graefen M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2015;193:479-83.
5. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) use and recurrence after prostate cancer treatment. *Eur Urol*. Epub 29 dec 2015.

## REFERENSER

1. Li WQ, Qureshi AA, Ma J, et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. *J Clin Oncol*. 2014;31(35):4394-9.
2. Van Hemelrijck M, Garmo H, Wigertz A, et al. Cohort profile update: the National Prostate Cancer Register of Sweden and Prostate Cancer Database - a refined prostate cancer trajectory. *Int J Epidemiol*. 2016;45(1):73-82.
3. Thomsen FB, Folkvaljon Y, Garmo H, et al. Risk of malignant melanoma in men with prostate cancer: nationwide, population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(9):2154-60.
4. Li WQ, Qureshi AA, Robinson KC, et al. Sildenafil use and increased risk of incident melanoma in US men: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):964-970.
5. Loeb S, Folkvaljon Y, Lambe M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction and risk of malignant melanoma. *JAMA*. 2015;313(24):2449-55.
6. Michl U, Molfenter F, Graefen M, et al. Use of phosphodiesterase type 5 inhibitors may adversely impact biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2015;193:479-83.
7. Gallina A, Bianchi M, Gandaglia G, et al. A detailed analysis of the association between postoperative phosphodiesterase type 5 inhibitor use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2015;68:750-3.
8. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) use and recurrence after prostate cancer treatment. *Eur Urol*. Epub 29 dec 2015.