

Medicinska och socioekonomiska aspekter av gynekologiska smärttillstånd

Evidens från svenska registerdata

Ansvarig forskare/författare: Nina Bohm-Starke

Utgivare: Försäkringskassan
Analysavdelningen

Ansvarig chef: Hanna Larheden

Försäkringskassans
kontaktperson: Ann-Sofie Bakshi
010-111 42 15
ann-sofie.bakshi@forsakringskassan.se

Webbplats: www.forsakringskassan.se

Försäkringskassan har finansierat genomförandet av denna forskningsrapport. Författarna är ensamma ansvariga för rapportens innehåll

Förord

Ohälsa är ett växande problem i Sverige såväl som i övriga OECD länder, inte minst psykisk ohälsa och kroniska smärttillstånd. Psykisk ohälsa och kroniska smärttillstånd är en stor ekonomisk belastning för samhället, där exempelvis psykisk ohälsa uppskattas kosta mer än 7 miljarder euro varje år i Sverige. Att motverka kroniska smärttillstånd och psykisk ohälsa är därmed av stort vikt för individers hälsa och för hela samhället. Det finns en tydlig könsskillnad i förekomsten av kroniska smärtsjukdomar där kvinnor är mer drabbade än män. En orsak till detta är förekomsten av gynekologiska smärtsjukdomar. Två exempel på kroniska gynekologiska smärtsjukdomar är *provocerad vulvodyni (PVD)* och *endometrios*.

Gynekologiska smärtsjukdomar är vanligt förekommande bland kvinnor i fertil ålder. Uppskattningsvis drabbas ungefär 10–15 procent av PVD och cirka 10 procent av endometrios. Trots att PVD och endometrios är vanligt förekommande är kunskapen kring dessa sjukdomar mycket begränsad. Man vet inte säkert varför vissa kvinnor drabbas av dessa sjukdomar. Därtill saknas förståelse kring samsjuklighet med psykisk ohälsa och andra smärttillstånd. Slutligen saknas omfattande studier hur dessa sjukdomar påverkar familjebildning och utbildnings- och arbetsmarknadsutfall.

Detta projekt syftar till att studera medicinska och socioekonomiska aspekter av PVD och endometrios. I en första studie har vi med hjälp av svenska registerdata undersökt om det finns en association mellan att exponeras för smärtsamma stimuli tidigt i livet och om vissa negativa hälsoutfall vid födseln ökar risken att utveckla kroniska smärttillstånd senare i livet. Våra resultat tyder på att sämre hälsa vid födseln är associerat med att utveckla PVD senare i livet. I en andra studie, även den baserad på registerdata, har vi undersökt samsjuklighet med psykisk ohälsa, andra smärttillstånd och ofrivillig infertilitet hos kvinnor med PVD och endometrios. Vi undersöker även skillnader i vårdkonsumtion och utbildnings- och arbetsmarknadsutfall mellan dessa kvinnor och den friska populationen. Resultaten visar hur PVD och endometrios är associerat med hög samsjuklighet och vårdkonsumtion, lägre fertilitet och färre födda barn samt sämre arbetsmarknadsutfall.

Detta projekt belyser den stora skörhet som präglar kvinnor med kronisk gynekologisk smärtsjukdom, där ökade vårdinsatser tidigt i förloppet skulle kunna ha betydelse för dessa kvinnors hälsa, familjebildning samt produktivitet på arbetsmarknaden.

Författare

Nina Bohm-Starke^{1,2}, docent, överläkare, projektledare

Hanna Mühlrad¹, PhD

Philip Haraldsson^{1,2}, med.dr., specialistläkare

I samarbete med Bernie Harlow³, Marie Anell Olofsson⁴, Gunilla Brodda Jansen¹, Matts Olovsson⁵ och Evelina Linnros.⁶

¹ Institutionen för kliniska vetenskaper, enheten för obstetrik och gynekologi, Karolinska Institutet Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd, ² Kvinnokliniken Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd, ³ Department of Epidemiology, Boston University School of Public Health. Boston MA 02118, USA, ⁴ Department of Physiology and Pharmacology, Division for Pediatric Anesthesia and Intensive Care, Karolinska Institutet, 171 76 Stockholm, Sweden, ⁵ Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, 751 05 Uppsala, Sweden, ⁶ Institute for International Economic Studies, Stockholm University, 114 19 Stockholm

Stockholm, 2022

Nina Bohm-Starke

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning.....	6
Summary	8
Redovisning av projektet	9
Bakgrund	9
Klinisk bild.....	10
Syfte, frågeställning och metoder.....	13
Datakällor	13
Bidrag till befintlig forskning.....	14
Studie 1: Hälsa vid födseln bland kvinnor med PVD	16
Studie 2: PVD och endometriosis är förknippat med negativa hälso- och arbetsmarknadsutfall.....	21
Diskussion.....	27
Referenser	28

Sammanfattning

Kroniska smärttillstånd drabbar cirka 15 procent av populationen vilket innebär ett stort personligt lidande för den enskilda individen med sänkt livskvalitet och även, i förlängningen, betydande samhällsproblem genom hög vårdkonsumtion, höga sjuktal och minskad produktivitet på arbetsmarknaden. Smärttillstånd påverkar såväl den fysiska som den psykiska hälsan. Flera studier tyder på att det finns ett samband mellan smärttillstånd och psykisk ohälsa, där individer med kronisk smärta löper betydligt större risk att också lida av depression, ångest och sömnsvårigheter.

Kroniska smärttillstånd är ett växande problem och en utmaning för både arbetsgivare, vården och samhället i stort. Exempelvis är smärtsjukdomar, ofta med samhörande psykisk ohälsa, en av de vanligaste orsakerna bakom de ökande sjukskrivningstalen i Sverige. Särskilt stor del av dessa utgörs av kvinnor som är både överrepresenterade i patientgruppen och bland nya sjukskrivningar. Trots stora könsskillnader i kronisk smärtsjukdom finns det begränsad kunskap om kronisk smärtproblematik som drabbar just gruppen kvinnor.

Detta projekt har sin utgångspunkt i två kroniska gynekologiska smärtsjukdomar, *provocerad vulvodyni* (PVD) och *endometrios*. Dessa sjukdomar är vanligt förekommande bland unga kvinnor och uppskattas drabba upp till 10–15 procent av kvinnor i fertil ålder. Även om PVD och endometrios är vanligt förekommande saknas kunskap om orsaken till varför vissa kvinnor drabbas av dessa sjukdomar och andra inte. Vår förståelse kring samsjuklighet med psykisk ohälsa och andra smärttillstånd är också begränsad. Slutligen saknas omfattande studier om hur dessa sjukdomar påverkar utbildnings- och arbetsmarknadsutfall såsom högsta utbildningsnivå, förvärvsinkomst och inkomst från sjukskrivning och arbetslöshetsersättning.

Mot denna bakgrund har vi undersökt både bakomliggande och samvarierande faktorer till kroniska smärtsjukdomar med fokus på PVD. Projektet belyser även medicinska och socioekonomiska utfall, inklusive samsjuklighet, vårdkonsumtion, familjebildning samt arbetsmarknadsutfall, hos individer med PVD och endometrios. Projektet har baserats på detaljerade svenska registerdata som möjliggjort analyser av ett omfattande material.

Våra resultat visar hur hälsa vid födseln är associerat med ökad risk för att drabbas av PVD över tid vilket breddar vår förståelse kring samvarierande faktorer, vilka kan identifieras redan vid födseln. Vidare visar våra resultat hur kvinnor med PVD och/eller endometrios, i jämförelse med kvinnor utan dessa sjukdomar, har högre samsjuklighet med annan smärtsjukdom och psykisk ohälsa, ofrivillig infertilitet samt ogynnsamma arbetsmarknadsutfall

i form av lägre förvärvsinkomst och högre inkomst från sjukpenning. Resultaten pekar på en oroväckande negativ utveckling för kvinnor med PVD och endometrios över tid, både gällande sjukvårdsbesök som ökar redan i tonåren, samt arbetsmarknadsutfall.

Socialstyrelsen har, inom ramen för ett regeringsuppdrag att kartlägga förekomst, behandling och behov av kunskapsstöd för personer med vestibulit, identifierat stora brister och regionala skillnader avseende kunskap och tillgång till vård för kvinnor med PVD och endometrios.¹ Mot den bakgrunden, samt de resultat som dokumenteras inom detta projekt, är vår slutsats att dessa patientgrupper är i behov av ökade insatser från hälso- och sjukvården i syfte att minska samsjuklighet, förbättra möjligheterna till familjebildning samt att förbättra arbetsmarknadsutfall.

¹ Socialstyrelsen Dnr 31497/2016

Summary

Chronic pain disorders constitute some of the most common causes of long-term disability, extended sickness absence and early retirement in many industrialized countries. Besides human suffering, chronic pain, and associated comorbidities, poses significant societal challenges in terms of loss of tax revenue from productivity loss on the labor market, burden on the health care sector, and high rates of sickness absence. The costs of these conditions are estimated to account for 3-10% of GDP in high-income settings in Europe.

Women are more likely to suffer from chronic pain conditions compared to men. One reason being the presence of gynecological pain conditions in women. Provoked vulvodynia (PVD) and endometriosis are two common chronic pain conditions affecting an estimated 15 percent and 10 percent of all women of fertile age, respectively. In this project, we have investigated associated factors of chronic pain diseases with a focus on PVD. Moreover, we have also studied concurrent morbidities along with socio-economic outcomes in women with PVD and endometriosis.

The project was conducted using detailed administrative data from Sweden. In a first study, we examined the association between early life health and the risk of developing PVD over time. Our results suggested that being born preterm, with low birth weight or being small for gestational age increase the risk of developing PVD over time. In a second study, we examined comorbidity, health care consumption, fertility, and labor market outcomes in women with PVD and or endometriosis compared to women without these diseases. Our findings suggest that women with diagnosed PVD and/or endometriosis exhibit poorer health, lower fertility, and adverse labor market outcomes compared to women without diagnosed PVD and/or endometriosis. Psychiatric and pain comorbidities are common, and an increase in in-and outpatients' visits starts already in the early teens, around the time of menarche.

Our project highlights important aspects of pelvic and vulvar pain in women, including a high prevalence of comorbidities, negative impacts on family formation, human capital formation and the productivity on the labor market. We conclude that these groups of women are in need of improved medical care and attention.

Redovisning av projektet

Bakgrund

Kroniska smärttillstånd utgör några av de vanligaste orsakerna till långvarig funktionsnedsättning, sjukfrånvaro och förtidspensionering i många industrialiserade länder.¹ Förutom mänskligt lidande utgör kronisk smärta och tillhörande samsjuklighet betydande utmaningar för samhället i form av produktivitetsbortfall på arbetsmarknaden samt hög belastning på hälso- och sjukvården. Kostnaderna för kronisk smärta beräknas stå för 3–10 procent av BNP i höginkomstländer i Europa.¹

Psykisk ohälsa och kroniska smärttillstånd ökar i Sverige och är vanliga orsaker till längre tids sjukskrivning.² Många individer lider av både psykiska besvär och kronisk smärta vilket gör att rehabiliteringsprocessen blir mer komplicerad och kräver insatser från olika delar av samhället som till exempel sjukvården, arbetsplatsen och Försäkringskassan.³ Diagnoser som generaliserad ångest, depression, ätstörningar och sömnbesvär är exempel på diagnoser som blivit vanligare vilket också speglas i ökad läkemedelsförbrukning av bland annat antidepressiva läkemedel.⁴ Detta är mycket kostsamt ur ett samhällsekonomiskt perspektiv. Mer kunskap behövs för att bättre förstå varför kroniska smärtdiagnoser blir vanligare och hur vi tidigt kan identifiera individer som riskerar att bli sjuka för att på så sätt kunna ta fram preventiva åtgärder.⁵

Det finns en tydlig könsskillnad i kroniska smärtsjukdomar där kvinnor i högre utsträckning riskerar att bli drabbade av kroniska smärttillstånd jämfört med män.⁶ En liknande könsskillnad ses även bland risken för att drabbas av psykisk ohälsa. Trots att kvinnor har större risk att drabbas av smärtsjukdomar saknas kunskap om kvinnliga smärttillstånd såsom gynekologiska smärttillstånd. Två exempel på vanligt förekommande gynekologiska smärtsjukdomar är provocerad vestibulodyni (PVD) och endometrios, vilket drabbar uppskattningsvis 7–16 procent respektive 10 procent av alla kvinnor i fertil ålder.⁷⁻⁹ Trots skillnader i smärtegenskaper och patofysiologi har dessa sjukdomar flera gemensamma drag, med bland annat stor inverkan på livskvalitet och den psykosociala hälsan. För båda sjukdomarna dröjer det ofta lång tid från första symtom tills en säker diagnos fastställs.^{10,11} Som en konsekvens har kvinnor med gynekologiska smärttillstånd ofta en lång historia av många vårdkontakter, felaktiga diagnoser och felaktig behandling innan de får adekvat vård för sina symptom.¹² För endometrios tar det i genomsnitt 8–10 år från och med första vårdkontakten till diagnos och adekvat behandling.¹³

Ett annat vanligt kliniskt kännetecken hos patienter med PVD och endometrios är samsjuklighet med andra smärttillstånd och psykisk ohälsa. Här ingår bland annat smärtsjukdomar såsom migrän, fibromyalgi, kronisk

magsmärtor samt depression, ångest, stress och sömnsvårigheter.¹⁴⁻¹⁶ Ytterligare samsjuklighet som förekommer hos patienter med endometriosis är ofrivillig infertilitet. Ofrivillig infertilitet klassas som en folksjukdom av WHO och har samma negativa effekt på den mentala ohälsan som för individer som drabbas av cancer. Studier visar att mellan 30–50 procent av kvinnor med endometriosis under 35 år lider av ofrivillig infertilitet.¹⁷ Infertilitet hos kvinnor med PVD är mer outforskat, dock finns det enstaka studier som visar på lägre fertilitet bland kvinnor med PVD och fler IVF-behandlingar jämfört med kvinnor utan PVD.¹⁸ Även om etiologin inte har studerats hos kvinnor med PVD är det möjligt att kvinnor med PVD såväl som med endometriosis har svårt att bli gravida på grund av smärta vid omslutande samlag.

Kronisk smärtsjukdom innebär generellt sett större sjukvårdskonsumtion med betydande ekonomiska konsekvenser för både individen, för hälso- och sjukvården och samhället. I en systematisk översikt, inklusive studier främst från Nordamerika och Europa, varierade de direkta kostnaderna för endometriosis ungefär från 1 100 USD per patient och år i Kanada, till 12 000 USD i USA. Uppskattningar av de indirekta kostnaderna (inklusive produktivitetsbortfall på arbetsmarknaden) varierade från 3 300 USD per patient och år i Österrike till 15 700 USD i USA.¹⁹ Motsvarande årliga kostnader för endometriosis, som rapporterats i en svensk enkätstudie, uppskattas till 4 282 EUR för direkta kostnader och 4 486 EUR för indirekta kostnader.²⁰ Tidigare forskning om direkta kostnader för PVD är mycket begränsad. Den ekonomiska bördan av PVD i USA uppskattades i en enkätundersökning med 302 patienter. Den totala kostnaden under 6 månader var 8 862 USD per kvinna, varav 68 procent var direkta vårdkostnader och 26 procent indirekta kostnader.²¹

Klinisk bild

Symptom och diagnosticering av PVD

Kvinnor med PVD lider av smärta som är lokaliserad till området runt slidöppningen. Den smärtekänsliga slemhinnan gör att det i många fall inte går att genomföra vaginala omslutande samlag, vilket leder till ett stort psykosexuellt lidande både för kvinnan och för hennes partner.^{10,22,23} PVD kan delas in i två subkategorier där den primära formen innebär att kvinnan haft ont redan vid försök till tamponganvändning eller från det att hon började ha samlag. Den sekundära formen innebär att kvinnan haft en period av smärtfri tamponganvändning och smärtfria samlag innan hon började få ont.²⁴

Diagnosticering av PVD baseras på noggrann anamnes och gynekologisk undersökning som visar på smärta i slidöppningen. PVD är en form av uteslutningsdiagnos där andra orsaker till smärtan måste uteslutas.²⁴ Den vanligaste differentialdiagnosen är vulvovaginala svampinfektioner som kan likna PVD och som ofta kan finnas samtidigt. Ett annat vanligt kliniskt fynd är att bäckenbottens muskler är spända vid försiktig palpation.

Muskeldysfunktionen anses vara en viktig faktor i utvecklingen av PVD och är viktig att beakta vid behandling.²⁵

Etiologin bakom PVD

Etiologin bakom PVD är fortfarande okänd. Både fysiologiska och psykologiska faktorer kan spela in. Patientgruppen anses generellt sett mycket heterogen. Den mest studerade potentiella bidragande faktorn till PVD är återkommande vulvovaginala svampinfektioner. Dessa infektioner kan orsaka en kraftig inflammatorisk reaktion i hud och slemhinnor i underlivet som tros kunna skapa ökad kronisk smärtekänslighet.²⁶⁻²⁸ Andra potentiella faktorer som studerats inom ramen för PVD inkluderar hormonella, genetiska, psykosociala faktorer samt muskeldysfunktion. Tidigare studier har även visat på samsjuklighet mellan PVD och psykisk ohälsa, främst ångest och depression^{16,29} men även stress³⁰ och sömnsvårigheter³¹, vilket också bidrar till sänkt livskvalitet och negativ inverkan på sex- och samliv.¹⁰ Flera psykologiska mekanismer kan tänkas upprätthålla smärta vid samlag genom att initiera en ond cirkel av rädsla, ångest och muskelspänning som i sin tur leder till minskad sexlust och ett undvikande beteende.²³

Ett antal studier tyder på att kvinnor med PVD ofta även lider av annan smärteproblematik än den gynekologiska smärtan. Tidigare studier har visat hur kvinnor med PVD bland annat har ökad smärtekänslighet med sänkta smärtrösklar på andra delar av kroppen än i underlivet.³²⁻³⁴

Behandling av PVD

Det vetenskapliga stödet för behandling av PVD är generellt lågt. Nyligen publicerade Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) en rapport med en systematisk genomgång av olika behandlingar som provats.³⁵ Fysioterapi är den behandling som hade visst stöd i randomiserade studier.²⁵ SBU-rapporten föreslår i slutsatserna att effekten av kombinationsbehandlingar behöver utvärderas, vilket hittills inte är gjort. Internationella expertutlåtande förespråkar ett multidisciplinärt omhändertagande med fokus på rehabilitering av bäckenbottens muskler, psykosocialt stöd och behandling samt åtgärder för att minska smärtekänsligheten i slemhinnan runt slidöppningen.¹⁰

Symptom och diagnosticering av endometriosis

Vanliga symtomen vid endometriosis är svår menssmärta och djup samlagssmärta, vilket innebär att det gör ont i nedre delen av magen vid samlag. Ofta debuterar smärtan redan i tonåren, men det kan dröja innan korrekt diagnos ställs.¹³ Smärtan kommer ofta i skov och skiljer sig från vanlig mensvärk genom att den ofta strålar ut i rygg och ben.³⁶ I svårare fall kan smärtan vara mer ihållande och även involvera smärta från tarm och urinblåsa, vilket kan försvåra diagnostiken ytterligare.³⁷ En av konsekvenserna av endometriosis är att flickor och kvinnor regelbundet stannar hemma från skola och arbete samt avstår från fritidsaktiviteter i samband med att de har mens.³⁸

Diagnosen ställdes tidigare enbart via titthålskirurgi där operatören aktivt letade efter synliga förändringar.³⁸ Tekniken för bildanalys har utvecklats och många endometriosförändringar kan numera upptäckas med hjälp av ultraljud eller MR-undersökningar.³⁹

Etiologin bakom endometrios

Sjukdomen orsakas av att celler från livmoderslemhinnan implanteras utanför livmoder, oftast i bukhålan och på äggstockarna. En teori är att cellerna sprids via så kallad retrograd mens då mensblodet backar ut via äggledarna till bukhinnan.⁴⁰ De vävnads- eller endometrioshärdar som bildas tillväxer under inverkan av hormoner som frisätts under menscykeln. I härdarna uppstår blödning och inflammation som i sin tur kan leda till sammanväxningar i bukhålan. Dessa kan orsaka mer kontinuerlig smärta och är även en av orsakerna till ökad infertilitet som observerats hos kvinnor med endometrios.⁴¹

Behandling av endometrios

SBU genomförde 2018 en systematisk genomgång av de medicinska, hälsoekonomiska, sociala aspekterna av endometrios.⁴² Rapporten ledde sedan fram till att Socialstyrelsen tog fram nationella riktlinjer för vården av kvinnor med endometrios samma år.⁴³ I rekommendationerna poängteras vikten av multiprofessionell teambehandling vid svår endometrios. När det gäller de farmakologiska behandlingarna är hormonbehandling med syfte att framkalla amenorré (avsaknad av mens) förstahandsval. Ofta kan man börja med vanliga p-piller, för att sedan vid behov gå över till högdoserade gestagena preparat som i högre utsträckning leder till blödningsfrihet.³⁸ I vissa fall kan olika hormonella metoder kombineras för att uppnå önskad behandlingseffekt.

Förutom den hormonella behandlingen finns det ofta stort behov av multiprofessionell smärtrehabilitering, vilket innebär att man försöker arbeta med olika aspekter av en ofta komplex problematik. Farmakologisk smärtbehandling är ofta nödvändig, speciellt när en genombrottsblödning uppstår.⁴³ Bland övriga åtgärder ingår bland annat fysioterapeutiskt behandling och någon typ av beteendevetenskaplig insats, med fokus på exempelvis smärt- eller stresshantering. Olika professioner deltar i behandlingen där syftet är att ge patienten redskap för att bättre kunna hantera sin smärta och livssituation.⁴³

Även kirurgisk behandling kan vara indicerat vid behandlingsresistenta smärtor eller vid förekomst av till exempel endometrioscystor på äggstockarna.⁴³ Avancerad kirurgi vid endometrios ska från och med 2021 endast utföras vid enhet för nationell högspecialiserad vård för avancerad endometrioscirurgi (NHV-centrum).

Syfte, frågeställning och metoder

Detta projekt syftar till att undersöka både bakomliggande och samvarierande faktorer till kroniska smärtsjukdomar. Därtill syftar projektet till att belysa utbildnings- och arbetsmarknadsutfall hos individer med PVD och endometriosis. Projektet består av två separata studier samt en explorativ analys.

Studie 1 är en observationsstudie där vi undersöker om hälsa vid födseln och första levnadsåret är associerat med att drabbas av PVD. Mer specifikt undersöks om det finns en association mellan prematuritet, låg födelsevikt, låga APGAR-poäng² samt smärteexponering under första levnadsåret och att utveckla PVD senare i livet.

Studie 2 är en matchad fall-kontroll studie där vi undersöker sambandet mellan hälsa och socioekonomiska utfall hos kvinnor med diagnosticerad PVD och/eller endometriosis jämfört med ett urval av matchade kontroller. I denna studie undersöker vi huruvida samsjuklighet, fertilitet, vårdkonsumtion och arbetsmarknadsutfall skiljer sig åt mellan kvinnor med PVD och/eller endometriosis jämfört med kvinnor utan dessa smärttillstånd.

I en förstudie och explorativ analys (presenteras separat i Appendix) undersöker vi huruvida hälsa vid födseln och första levnadsåret är associerat med att drabbas av kroniska smärttillstånd senare i livet bland både män och kvinnor.

Resultaten av frågeställningarna redovisas i två separata vetenskapliga studier; "Early life health in women with provoked vulvodynia and/or vaginismus"⁴⁴ och "Provoked vulvodynia and endometriosis are associated with adverse health and labor market outcomes: Evidence from Swedish registry data", opublicerad data.⁴⁵

Datakällor

I detta projekt använder vi svenska detaljerade registerdata från Socialstyrelsen och Statistiska Centralbyrån. Data samlades in efter godkännande från Etikprövningsmyndigheten (Dnr 2+17/299–31).

Vi använder information från Patientregistret (PR), vilket tillhandahålls av Socialstyrelsen, för att identifiera och analysera smärtsjukdomar, smärteexponering, psykisk ohälsa, och ofrivillig infertilitet samt vårdkonsumtion, det vill säga antal besök inom öppen och slutenvården. Heltäckande registrering av slutenvårdsbesök finns tillgängligt sedan 1987 och från 2001 finns även öppenvårdsbesök inom specialiserad vård registrerade. PR innehåller information om datum för in- och utskrivning samt diagnoser, åtgärder och behandling vilket kodas med hjälp av ICD-systemet.

² APGAR score är en klinisk metod att utvärdera hur nyfödda barn mår (hudfärg, hjärtfrekvens, retbarhet, muskeltonus, andningsfrekvens).

För att undersöka hälsa vid födseln använder vi information från Medicinska födelseregistret (MFR). MFR tillhandahålls av Socialstyrelsen och innehåller information om alla födselar i Sverige sedan 1973. Dessa uppgifter ger detaljerad information om graviditet, förlossning och postpartumtillstånd för graviditeter med 22 veckors graviditetslängd 22 eller längre för både dödfödda och levande barn. Detta register innehåller även information om moderns egenskaper och hälsa såsom ålder, längd, vikt, tidigare sjukdomstillstånd, antal mödravårdsbesök, tobaksanvändning och graviditetskomplikationer. MFR innehåller omfattande uppgifter om perinatale och neonatala utfall för barnet såsom födelsevikt och längd, liten eller stor för tiden, APGAR-poäng, flerbörd, antal barn, missbildningar, operationer och medicinska diagnoser.

Information om arbetsmarknadsutfall tillhandahålls av Statistiska Centralbyrån (SCB). Med hjälp av information från SCB:s longitudinella integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier (LISA) undersöker vi arbetsmarknadsutfall och socioekonomisk status genom att studera utbildningsnivå, samt inkomst från förvärvsarbete, sjukskrivning och arbetslöshetsförsäkring. Slutligen använder vi information från Flergenerationsregistret för att kunna koppla ihop mor och barn samt Dödsorsaksregistret (DORS).

Bidrag till befintlig forskning

Trots att smärtsjukdomar är vanligt förekommande och ökar i både Sverige och andra länder, saknas kunskap om såväl bakomliggande som samvarierande faktorer till dessa tillstånd samt förståelse av dess konsekvenser för humankapitalinvesteringar och produktivitet. Kunskap om gynekologiska smärtsjukdomar är särskilt begränsad, trots att smärtsjukdomar är mer vanligt bland kvinnor.

I detta projekt studerar vi kroniska smärtsjukdomar hos kvinnor med fokus på PVD och endometrios. Forskningen kring PVD är generellt sett mycket begränsad med hänseende till prevalens, etiologi och samsjuklighet. Därtill saknas kunskap kring eventuellt produktivetsbortfall på arbetsmarknaden för denna patientgrupp. Tidigare studier visar att kvinnor med PVD i genomsnitt har en hög utbildningsnivå.⁴³ Högre utbildningsnivå borde avspeglas i bättre löneutveckling jämfört med kvinnor med lägre utbildningsnivå, men arbetsmarknadsutfall bland kvinnor med PVD har aldrig studerats. När det gäller övriga arbetsmarknadsutfall såsom inkomstbortfall på grund av sjukskrivning eller arbetslöshet saknas kunskap om detta såväl ur ett internationellt perspektiv som ur ett svenskt perspektiv.

Forskningen kring endometrios är visserligen mer omfattande än för PVD. Dock är flera tidigare studier kring samsjuklighet, fertilitet och arbetsmarknadsutfall bland kvinnor med endometrios baserade på små urval eller icke-representativa urval samt enkätundersökningar med potentiella felaktigheter i rapporteringen^{20,46,47}

Vi bidrar till den befintliga forskningen genom att undersöka hur hälsan vid födseln, en viktig förklarade faktor för hälsa senare i livet, korrelerar med att utveckla PVD. Utöver det undersöker vi i en explorativ analys (se förstudie i Appendix, sidan 32-33) hur hälsa vid födseln korrelerar för en bredare kategori av smärtsjukdomar bland både kvinnor och män. Slutligen, med omfattande detaljerade svenska registerdata över alla diagnosticerade fall av PVD och endometriosis inom öppen- och slutenvården under perioden 2001–2016, dokumenterar vi samsjuklighet, fertilitet, vårdkonsumtion och arbetsmarknadsutfall hos kvinnor med PVD och hur det utvecklas över tid.

Studie 1: Hälsa vid födseln bland kvinnor med PVD

Bakgrund

Det finns en växande litteratur inom flera forskningsfält som tyder på att hälsa vid födseln och under de första levnadsåren har stor betydelse för hälsan och socioekonomiska utfall under hela livsförloppet.⁴⁸ Det finns en rad olika mekanismer för hur hälsa vid födseln kan komma att påverka risken att utveckla smärtsjukdomar och smärtkänslighet senare i livet. Exempelvis visar tidigare studier att barn födda för tidigt löper större risk att drabbas av både störningar i immunsystemet⁴⁹ samt förändringar i det neuroendokrina systemet³, något som i sin tur kan leda till förändringar i smärtkänslighet i vuxen ålder.⁵⁰ En ytterligare hypotes som enbart testats i ett fåtal studier är om exponering för smärtstimuli tidigt i livet ger upphov till långsiktiga konsekvenser för den sensoriska smärtperceptionen samt ökar neuroendokrin stress och ångest.⁵¹⁻⁵³ Det finns dock inga tidigare studier som undersöker hälsan vid födseln och under första levnadsåren för kvinnor som drabbas av PVD.

Syfte och frågeställningar

Denna studie syftar till att undersöka om hälsa vid födseln och första levnadsåret är associerat med att drabbas av PVD senare i livet. Mer specifikt undersöker vi om det finns en association mellan prematuritet, låg födelsevikt, låga APGAR-poäng⁴ samt smärtexponering under första levnadsåret och att utveckla PVD. Vidare undersöker vi om bakgrundsfaktorer till hälsa vid födseln, det vill säga mödrarnas hälsa vid förlossningen, kan förklara den association vi dokumenterar.

Studiedesign

Denna studie är en observationsstudie där vi observerar hur födelseutfall förhåller sig till risken att utveckla PVD senare i livet. För att undersöka denna association, använder vi svenska registerdata från MFR, NPR, DORS och LISA (se avsnittet *Datakällor*).

Studiepopulation

För att skapa vår studiepopulation utgick vi från alla kvinnor födda mellan 1973 och 2001 i Sverige, identifierade med hjälp av MFR (n=1 418 317).

³ Kroppens immunsystem skyddar mot bakterier, virus och andra främmande ämnen, medan det neuroendokrina systemet sammanbinder fysiologiska processer mellan hormoner och vårt nervsystem.

⁴ APGAR-poäng (APGAR score): klinisk metod att utvärdera hur nyfödda barn mår (hudfärg, hjärtfrekvens, retbarhet, muskeltonus, andningsfrekvens).

Till dessa individer kopplades information från PR (slutenvård under 1987–2016 och öppenvård under 2001–2016), DORS (1973–2016) och LISA (1990–2016). Vi exkluderade individer utan ett giltigt identifikationsnummer (n = 11 643) samt de som dött före 15 års ålder eller som inte levde år 2001 (n = 11 121). Från vår studiepopulation uteslöt vi även kvinnor som saknar information avseende viktiga kovariater, inklusive födelseår, graviditetslängd, födelsevikt, utbildningsnivå och invandrarstatus (n = 36 238). Vår studiepopulation bestod således av alla kvinnor födda i Sverige mellan 1973 och 2001 (levande vid minst 15 år ålder och vid år 2001), med eller utan diagnosticerad PVD/vaginism i PR mellan åren 2001 och 2016.

Klassificering och terminologi

Utfallsvariabeln var PVD diagnos, vilken kodas genom ICD-10 koden N76.3 ("subakut och kronisk vulvit") samt N94.2 och F52.5 ("organisk och icke-organisk vaginism"). De förklarande variablerna var binära variabler för låg födelsevikt (<2500 och <1500 gram), prematuritet (<37, <32 och <28 fullgångna graviditetsveckor), litet för tiden⁵, och låga APGAR-poäng (<7) vid 5 minuter efter födseln samt smärteexponering vid förlossningen eller första levnadsåret. Smärteexponering i samband med förlossning och under första levnadsåret definierades som minst ett medicinskt tillstånd/diagnos som är förknippat med smärtsamt ingrepp eller provtagning. Exempel på smärteexponering är intubering, blodprovstagning och olika kirurgiska ingrepp. För översikt och detaljerad beskrivning av klassificeringen av smärteexponering, se Tabell A4 (Appendix) originalstudien.⁴⁴ För smärteexponering kopplat till en medicinsk diagnos användes ICD 8–10 i MFR och ICD 9–10 i PR (öppen- och slutenvård). För kodning av åtgärder och kirurgiska ingrepp användes "Klassificering av vårdåtgärder" (KVÅ), i två olika versioner; 1973–1996 och 1996–2005. De medicinska tillstånden och åtgärdskoderna valdes ut i samråd med anestesilog specialiserad inom neonatalvård.

Statistisk analys

Vi undersökte skillnader och likheter i bakgrundsfaktorer hos kvinnor med och utan PVD med hjälp av ett Kruskal-Wallis-test. För att sedan undersöka hur hälsa vid födseln och första levnadsåret är associerat med att utveckla PVD, modellerades sannolikheten för att utveckla PVD med hjälp av en så kallad "event-probabilitets regression" enligt Bottai.⁵⁴ Denna metod ger möjlighet att skatta sannolikheten för att utveckla PVD över tid. Fördelen med den valda metoden är att event-probabilitets funktionen är avgränsad mellan 0 och 1 och kan tolkas som en risk. Detta är inte möjligt om analysen istället baserats på exempelvis en Hazard model.⁵⁵ Ekvationen redovisas i detalj i Appendix.

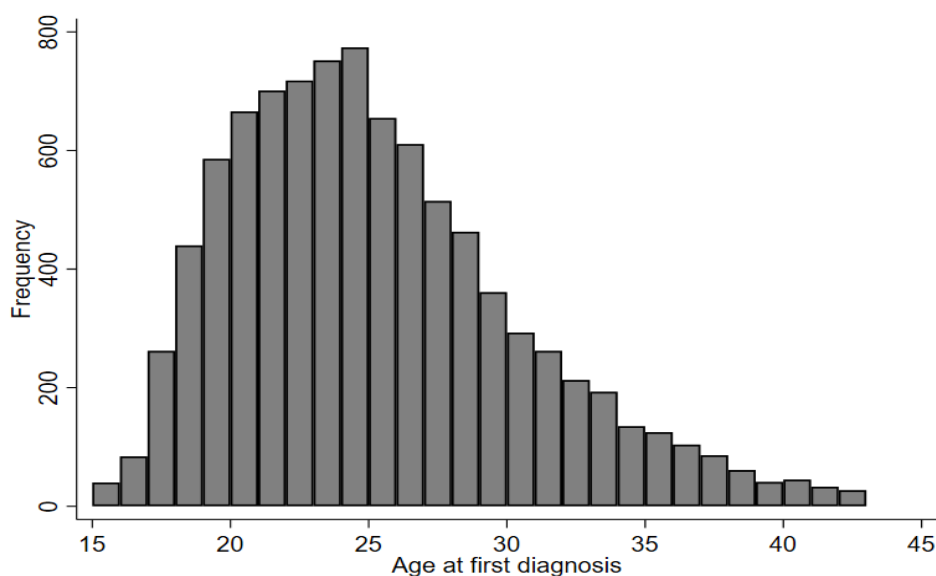
⁵ Liten för tiden (Small for gestational age, SGA): barn som är mindre än förväntat vid en given graviditetslängd.

Från ”event-probabilitets” regressionsanalysen beräknades även oddskvoten och den justerade oddskvoten. Vi justerade för födelseår samt moderns ålder och högsta utbildningsnivå och om modern var utlandsfödd. Dessa kovariater valdes eftersom socioekonomisk status (här mätt bland mödrar) har stor betydelse för hälsoutfall både vid födseln och senare i livet (se bland annat Almond et al 2017)⁴⁸ samt på grund av att fördelning av dessa kovariater skilde sig åt mellan mödrar till kvinnor med och utan diagnostiserad PVD. Dataanalysen utfördes med hjälp av den statistiska programvaran STATA 14.0.

Resultat

Av 1 359 315 kvinnor som föddes i Sverige under 1973–2001 och uppnådde ålder 15 år diagnosticerades 9 247 med PVD (n = 6 648), vaginism (n = 3 567), eller båda (n = 969) inom den specialiserade öppenvården eller slutenvården mellan 2001–2016. Fördelningen av ålder vid första diagnosen PVD presenteras i Figur 1 nedan.

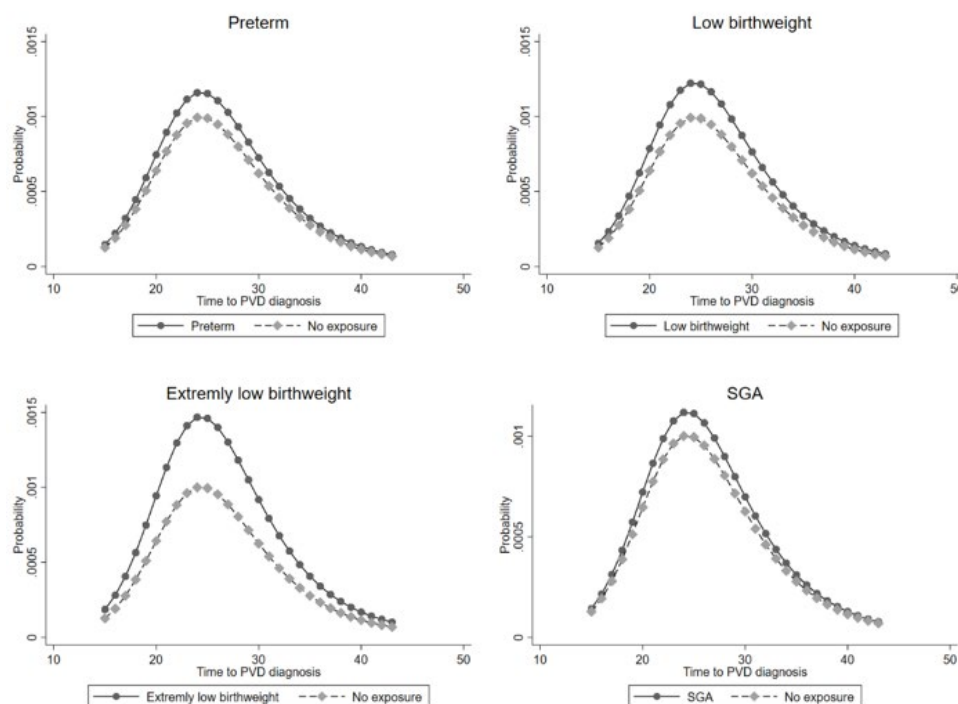
Figur 1 Fördelningen av ålder vid första diagnosen PVD



PVD diagnostiserades huvudsakligen i åldrarna 18 till 28 år. En majoritet av kvinnorna med PVD fick sin första diagnos före 25 års ålder. Medelåldern vid första diagnosen var 24,7 år och medianålder var 24 år. Dessa kvinnor jämfördes med alla andra kvinnor utan diagnosen PVD/vaginism. När vi undersöker skillnader i bakgrundsfaktorer ser vi hur kvinnor med PVD, i relation till kvinnor utan PVD, i genomsnitt har högre socioekonomisk status med högre utbildning och kommer från familjer där deras mödrar har högre utbildning och i högre utsträckning är födda i Sverige.

I Figur 2 sammanfattas resultaten av vår studie som tyder på att flickor som föds prematurt, med låg födelsevikt och är liten för tiden löper ökad risk att drabbas av PVD över tid. Varken låga APGAR-poäng eller smärtexponering under födseln eller första levnadsåret ökar risken att drabbas av PVD.

Figur 2 Den predikerade sannolikheten att utveckla PVD över tid av följande exponering a) prematur födsel <37 graviditetsveckor, b) födelsevikt (<2500 gram), c) extremt låg födelsevikt (<1500 gram), och d) liten för tiden. Tiden till att drabbas av PVD är mätt i antal år.



Oddsquoten och den justerade oddsquoten presenteras i Tabell 1. Flickor som föds för tidigt, i graviditetsvecka 28–32 respektive 33–36, har högre odds av att drabbas av PVD (aOR= 1.15 respektive aOR=1.18). Ett likande resultat ses för flickor som föds med låg födelsevikt, med en vikt mellan 1500–2499 g samt under 1500 g, med högre odds för PVD (aOR= 1.24 respektive aOR=1.42). Flickor som föddes liten för tiden hade även de en något högre oddskvot för PVD (aOR= 1.20). Flickor med låga APGAR-poäng och smärtexponerade flickor hade inte högre odds för att drabbas av PVD. Oddsquoten påverkades marginellt av att justera för bakgrundsfaktorer såsom födelseår, moderns ålder, utbildningsnivå och om modern var utrikesfödd. För att försöka förstå skillnaden i hälsa vid födseln undersökte vi om hälsan under graviditeten och vid förlossningen bland mödrarna till kvinnor med och utan PVD skiljer sig åt. När vi justerat för viktiga bakgrundsfaktorer ser vi inget samband mellan graviditetsdiabetes, högt blodtryck, preklampsi (havandeskapsförgiftning) hos modern och PVD hos dottern. Däremot var den justerade oddsquoten något högre för kejsarsnitt.

Tabell 1 Graviditets- och förlossningsutfall för kvinnor med och utan PVD/vaginismus

	PVD/Vaginismus		Kvinnor utan PVD/ vaginismus		Adj. OR	CI
	N	%	N	%		
För tidigt född, 36–32 veckor	482	5,21 %	62 269	4,61 %	1,15	(1,05–1,26)
Mycket för tidigt född, <32 veckor	58	0,63 %	7 747	0,57 %	1,18	(0,91–1,53)
Låg födelsevikt, 2500–1500 g	421	4,55 %	50 622	3,75 %	1,24	(1,12–1,36)
Extremt låg födelsevikt <1500 g	62	0,67 %	6 811	0,50 %	1,41	(1,10–1,82)
Liten för tidena	333	3,68 %	40 283	3,07 %	1,20	(1,08–1,34)
APGAR Scoreb <7 vid 5 minuter	70	0,83 %	11 244	0,90 %	0,95	(0,75–1,20)

Tolkning

Tidigare studier har undersökt hur nyfödda och spädbarn som varit utsatta för smärtsamma ingrepp och kirurgi reagerar starkare på smärtsamma stimuli senare i livet.^{52,53} PVD skiljer sig emellertid från många andra smärttillstånd då smärtan är provocerad till skillnad från andra smärttillstånd med mer konstant pågående smärta. Det är därför möjligt att de mekanismer som är involverade när det gäller uppkomsten av smärtan och faktorer som bidrar till att smärtan kvarstår är annorlunda för PVD. Våra resultat tyder inte på att smärtexponering är associerat med att drabbas av PVD. Däremot tyder våra resultat på att prematuritet, låg födelsevikt och att vara liten för tiden ökar risken att drabbas av PVD över tid.

Resultaten är i linje med den litteratur som föreslår att smärtekänsligheten kan påverkas permanent hos individer som föds prematurt.^{50,56,57} En trolig mekanism är brist på hämmande neuron och nervimpulser hos prematura barn som gör dem mer smärtekänsliga och får svårare att lokalisera vilket område på kroppen smärta kommer ifrån.⁵⁸ Detta är intressant med tanke på att kvinnor med PVD tenderar att vara mer smärtekänsliga⁵⁹ och, på samma sätt som andra individer som lider av kronisk smärta, även har problem med samtidig annan smärta, ångest och depression.⁵⁹⁻⁶¹

Studie 2: PVD och endometriosis är förknippat med negativa hälso- och arbetsmarknadsutfall

Bakgrund

Kroniska smärttillstånd är några av de vanligaste orsakerna bakom långvarig funktionsnedsättning, sjukfrånvaro samt förtidspensionering i många industrialiserade länder.⁶² Det finns en stor könsskillnad i förekomsten av kroniska smärtsjukdomar.⁶ Trots det finns det begränsad forskning kring kroniska gynekologiska smärtsjukdomar.

Syfte och frågeställningar

Denna studie syftar till att undersöka sambandet mellan hälsa och socioekonomiska utfall hos kvinnor med diagnosticerad PVD och/eller endometriosis jämfört med ett urval av matchade kontroller. Mer specifikt studerar vi huruvida fertilitet, samsjuklighet, vårdkonsumtion, utbildningsnivå och arbetsmarknadsutfall skiljer sig åt mellan kvinnor med PVD och/eller endometriosis jämfört med kvinnor utan dessa smärttillstånd.

Studiepopulation

Vårt urval av fall och kontroller består av kvinnor födda i Sverige mellan 1973–1996 och registrerade i MFR, med diagnosticerad PVD eller endometriosis, eller med båda diagnoserna, via PR mellan åren 2001–2018. Våra fall består av tre grupper: PVD (n=9 752), endometriosis (n=18 414) och kvinnor med både PVD och endometriosis (n=565). Kontrollpopulationen består av två slumpmässigt utvalda kvinnor per fall utan diagnosticerad PVD och endometriosis (n=57 462).

Klassificering och terminologi

Vi undersöker följande olika utfall bland våra grupper: samsjuklighet, vårdkonsumtion, fertilitet och utbildning- och arbetsmarknadsutfall. För att undersöka förekomsten av samsjuklighet av annan smärtsjukdom och psykisk ohälsa skapade vi två separata sammansatta index (ett index för andra smärttillstånd samt ett index för psykisk ohälsa) definierat enligt Tabell A5 (Appendix). Dessutom analyserar vi förekomst av drogmissbruk och neuropsykiatriska diagnoser definierat enligt Tabell 2. Samsjuklighet identifieras med hjälp av hjälp av PR och MFR. I denna studie undersöker vi samsjukligheten som diagnosticerats både innan och efter PVD- eller endometriosisdiagnos. Anledningen är att man ofta erhåller korrekt diagnos långt efter att man börjar söka vård för kronisk gynekologisk smärta, enligt tidigare studier.^{10,11} Vi undersöker även antal sjukhusnätter och öppenvårdsbesök med hjälp av PR. Vi undersöker också ofrivillig

barnlöshet, antal barn och IVF-födslar (efter 22+0 graviditetsveckor), vilket identifieras genom PR, MFR och LISA.

Slutligen undersöker vi utbildnings- och arbetsmarknadsutfall. De variabler som vi undersöker är högsta utbildningsnivå vid 2018 samt genomsnittliga årliga inkomsten från förvärvsinkomst, sjukpenning och arbetslösersättning under hela perioden 1990–2016. I eventstudieanalys undersöker vi även inkomster för varje ålder var för sig.

Statistisk analys

För att undersöka de ovan beskrivna frågeställningarna använder vi en matchad fall-kontroll design, med två kontroller för varje kvinna född i Sverige 1973–1996. Våra fall är kvinnor som diagnosticerats med PVD, endometriosis eller båda diagnoserna under 2001–2018. Våra kontroller är kvinnor utan dessa diagnoser under samma period. Matchningskriteriet baserades på ålder, att vara född i Sverige och att vara vid liv och bosatt i Sverige fram till 2018. Kvinnor som emigrerade från Sverige eller dog före 2018 exkluderades från denna analys.

Skillnader i samsjuklighet, fertilitet, sjukvårdsbesök, samt utbildnings- och arbetsmarknadsutfall analyserades med logistiska regressioner för binära utfall och linjära regressioner (minsta kvadratmetoden) för kontinuerliga utfall. Eftersom ålder sannolikt är en stark ”confounder” för våra resultat, justerade vi för åldersfixa effekter i alla regressioner.⁶³ Eftersom utbildningsnivån kan komma att påverkas av PVD och endometriosis bör man inte kontrollera för denna variabel då detta kan leda till felaktig skattning. Standardfelen är klustrade på matchande ID-nummer. Justerade oddskvoter och 95 procents konfidensintervall (KI) presenteras tillsammans med p-värden. Eftersom vi är intresserade av ett stort antal utfall är vår analys känslig för typ I-fel. För att ta höjd för detta potentiella problem gjordes en korrigering av p-värdena enligt Bonferroni.

För att undersöka arbetsmarknadsutfall och vårdbesök över tid undersökte vi skillnaderna i utfall mellan våra grupper (PVD och endometriosis) och kontrollpopulationen i koefficientplottar uppskattade med linjära regressioner. Då vi har en obalanserad panel av individer (eftersom vi inte observerar alla individer under hela perioden), kontrollerar vi för individuella fixa effekter i dessa regressioner, vilket föreslagits av Freyaldenhoven et al.⁶⁴ Dataanalysen utfördes med hjälp av STATA 14.0.

Resultat

I Tabell 2 presenteras justerade oddskvoter. Jämfört med kontrollerna hade alla tre grupper högre odds för infertilitet, med en justerad oddskvot på 1,5 (95 % KI: 1,4–1,6) för PVD, en justerad oddskvot på 5,4 (95 % KI: 5,2–5,7) för endometriosis och 5,3 (95 % KI: 4,4–6,4) för kvinnor med både PVD och endometriosis. Ett liknande resultat finner vi avseende IVF-befruktning med högre justerade odds för alla tre grupperna. Kvinnor med PVD, endometriosis eller båda diagnoserna tenderar att i genomsnitt föda mellan 0,2–0,3 färre barn jämfört med kontrollerna. Detta motsvarar en negativ inverkan på antal

födda barn med 15–24 procent jämfört med det genomsnittliga antalet födda barn i kontrollgruppen.

Att lida av andra kroniska samsjukdomar och psykisk ohälsa är mer förekommande bland kvinnor med PVD, endometriosis eller båda. Den justerade oddskvoten var 1,9 (95 % KI: 1,8–2,0) för kvinnor med PVD, 2,6 (95 % KI: 2,5–2,7) för kvinnor med endometriosis och 4,8 (95 % KI: 4,0–5,7) för PVD och endometriosis. Den justerade oddskvoten för psykisk ohälsa var lika för kvinnor med PVD och endometriosis med ungefär dubbelt så höga odds jämfört med kontroller, med justerade oddskvoten på 1,9 (95 % KI: 1,8–2,0) för PVD, 2,0 (95 % KI: 2,0–2,1) för endometriosis och 3,2 (95 % KI: 2,7–3,8) för båda. Oddsens för neuropsykiatriska diagnoser var förhöjda för kvinnor med PVD (aoR 1,5, 95 % KI: 1,3–1,6), endometriosis (aoR 1,8, 95 % KI: 1,7–2,0) eller båda diagnoserna (aoR 1,6, 95 % KI: 1,1–2,3). En ökad risk för missbruk hittades endast för kvinnor med endometriosis (aoR 1,6, 95 % KI: 1,4–1,9).

Tabell 2 Resultat från regressionsanalys

	PVD		Endometriosis		PVD/Endometriosis	
	aOR	95 % CI	aOR	95 % CI	aOR	95 % CI
Fertilitet						
Ofrivillig infertilitet	1,49***	[1,38, 1,61]	5,44***	[5,20, 5,70]	5,30***	[4,37, 6,43]
IVF	1,37***	[1,19, 1,58]	6,25***	[5,82, 6,71]	5,73***	[4,24, 7,73]
	b	95 %CI	b	95 %CI	b	95 %CI
Antal barn	-0,18***	[-0,20, -0,17]	-0,21***	[-0,23, -0,19]	-0,30***	[-0,37, -0,23]
Samsjuklighet	aOR	95 % CI	aOR	95 % CI	aOR	95 % CI
Andra smärtsjukdomar	1,89***	[1,81, 1,98]	2,56***	[2,47, 2,65]	4,78***	[4,03, 5,66]
Psykisk ohälsa	1,90***	[1,81, 1,99]	2,05***	[1,97, 2,12]	3,18***	[2,68, 3,76]
Drogmissbruk	0,75** _↓	[0,61, 0,93]	1,63***	[1,44, 1,85]	0,95	[0,45, 2,00]
Neuro-psykiatriska diagnoser	1,47***	[1,33, 1,62]	1,88***	[1,75, 2,03]	1,62** _↓	[1,13, 2,31]
Vårdkonsumtion (genomsnittliga antal besök per år)	b	95 %CI	b	95 %CI	b	95 %CI
Antal sjukhusnätter	0,01	[-0,01, 0,02]	0,22***	[0,21, 0,23]	0,22***	[0,16, 0,28]
Antal öppenvårdsbesök	0,62***	[0,59, 0,66]	1,24***	[1,21, 1,27]	1,84***	[1,64, 2,04]
	aOR	95 % CI	aOR	95%CI	aOR	95 % CI
Universitetsutbildning	1,73***	[1,65, 1,81]	0,85***	[0,82, 0,88]	1,41***	[1,18, 1,68]
Genomsnittliga årliga inkomster	b	95 %CI	b	95 %CI	b	95 %CI
Förvärvsinkomster	-3 520***	[-4 770-2 270]	-5 785***	[-6 868 -4 702]	-12 641***	[-17 482, -7 800]
Sjukpenning	1 114***	[948, 1 280]	2 645***	[2 486,2 803]	4 233***	[3 281, 5 184]
Arbetslöshetsersättning	7	[-77,90]	279***	[199, 359]	78	[-270, 425]

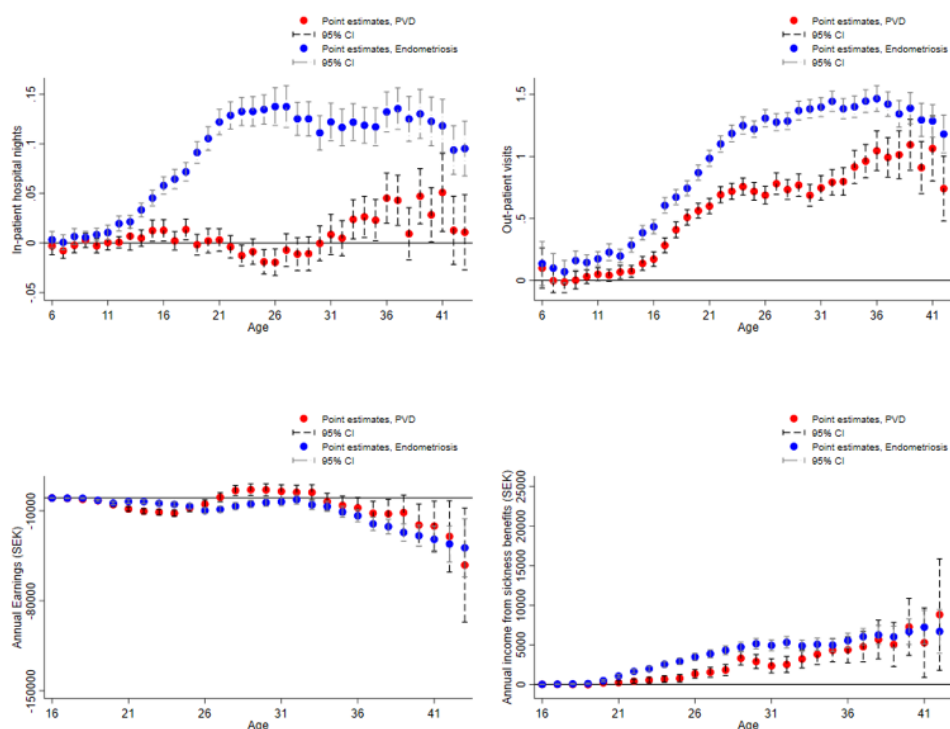
PVD, provoked vestibulodynia. aOR, justerad oddskvot, *b*, beta koefficient från ordinary least squares regression, CI, konfidens intervall. * P <0,05, ** P <0,01, *** P <0,001. _↓ ej signifikant (P>0,05) efter justering av p-värden för multipla hypotestestning enligt Bonferronis metod.

Vi fann ingen skillnad i antalet årliga slutenvårdsbesök mellan kvinnor med PVD och kontroller, däremot hade kvinnor med PVD 0,6 fler öppenvårdsbesök årligen jämfört med kontroller. Jämfört med kontroller

hade kvinnor med endometrios 0,2 fler sjukhusnätter varje år och 1,2 fler öppenvårdsbesök varje år. På liknande sätt hade kvinnor med både PVD och endometrios 0,2 fler sjukhusbesök varje år och 1,8 fler öppenvårdsbesök varje år. Jämfört med friska kontroller hade kvinnor med PVD i större utsträckning uppnått universitetsutbildning (aoR 1,7, 95 % KI: 1,65–1,81), medan kvinnor med endometrios uppvisade lägre utbildningsnivå (justerade oddskvoten på 0,85, 95 % KI: 0,82–0,88). Kvinnor med både PVD och endometrios hade en högre justerad oddskvot för universitetsutbildning på 1,4 (95 % KI: 1,18–1,68), jämfört med kontroller. Den genomsnittliga årliga förvärvsinkomsten var lägre för kvinnor med PVD, endometrios eller båda diagnoserna med 3 520 kronor (SEK) respektive 12 641 kronor (SEK). Den genomsnittliga årliga inkomsten från sjukpenning var signifikant högre för PVD, endometrios eller båda diagnoserna, jämfört med kontroller, med 1 114 kronor (SEK), 2 645 kronor (SEK) respektive 4 233 kronor (SEK). Det ska tilläggas att sjukpenning grundas på förvärvsinkomsten och att individer som är mycket långvarigt sjuka inte längre ingår i arbetskraften om de exempelvis får sjukersättning.

Utveckling av vårdbesök och arbetsmarknadsutfall över tid presenteras i Figur 3. Dessa figurer visar att en högre vårdkonsumtion ses bland kvinnor med PVD och endometrios redan från tonåren. Graferna visar även att förvärvsinkomsten har en sämre utveckling för kvinnor med PVD och endometrios i förhållande till kvinnor utan dessa tillstånd samt att inkomst från sjukpenning ökar över tid.

Figur 3 Regressionskoefficienter och 95 % konfidensintervall



Tolkning

Kvinnor med PVD, endometriosis, eller med båda diagnoserna lider av mer psykisk ohälsa, neuropsykiatriska tillstånd samt andra smärttillstånd än kvinnor utan PVD och/eller endometriosis. Resultatet är i linje med tidigare studier som visar på stor samsjuklighet mellan smärtsjukdomar och psykisk ohälsa. Även resultaten kring neuropsykiatriska tillstånd är i linje med befintliga studier som pekar på att individer med autismspektrumtillstånd uppvisar en förändrad smärtekänslighet.⁶⁵ Vidare tyder våra resultat också på högre odds för drogmissbruk bland kvinnor med endometriosis.

Det finns ett starkt negativt samband mellan PVD och endometriosis och fertilitet. Kvinnor med PVD och endometriosis lider i större utsträckning av ofrivillig infertilitet och får färre antal barn. Medan ofrivillig infertilitet dokumenteras och studeras hos kvinnor med endometriosis, och som bland annat kan härledas till fysiologiska orsaker, är kunskapen kring infertilitet hos kvinnor med PVD mycket begränsad. Orsaken till infertilitet hos kvinnor med PVD har inte studerats och är okänd. En möjlig förklaring är svårigheter att genomföra vaginala omslutande samlag. Ur ett kliniskt perspektiv är det därför viktigt att uppmärksamma reproduktiva svårigheter hos kvinnor med PVD och erbjuda stöd och hjälp. I det sammanhanget är det viktigt att notera att genomförande av en IVF-behandling eller andra infertilitetsbehandlingar kan vara svåra för en kvinna med PVD, eftersom vaginal ultraljudsmonitorering, äggplockning och överförandet av embryo kan vara mycket smärtsamt. Tillgång till mer effektiva bedövningsmetoder saknas ofta i dessa sammanhang.

Ett annat viktigt resultat är den ökade förekomsten av neuropsykiatriska diagnoser hos våra fall jämfört med kontrollgruppen. Samsjuklighet med autismspektrumtillstånd (ASD) och ADHD kan försvåra behandlingen av både PVD och endometriosis. Förutom en risk för sämre utfall för smärtbehandling kan kvinnor med samtidig ASD/ADHD eventuellt även svara sämre på olika psykologiska interventioner som ofta används som en del i multidisciplinär behandling av PVD och endometriosis.^{66,67}

Vårdkonsumtionen är större bland kvinnor med PVD och endometriosis jämfört med kvinnor utan dessa tillstånd. Vårdkonsumtionen ökar i förhållande till kontrollerna redan i tonåren. Kvinnor med PVD, endometriosis, eller båda, uppvisar även sämre arbetsmarknadsutfall med lägre genomsnittlig årlig förvärvsinkomst samt högre genomsnittlig årlig inkomst från sjukpenning. Jämfört med litteraturen kring endometriosis och arbetsmarknadsutfall finns det lite kunskap om hur arbetsmarknadsutfall hos kvinnor med PVD ser ut.^{3,11} Mer än hälften av kvinnor med PVD fullföljer universitetsstudier vilket återspeglas i lägre inkomst under studieperioden, med en senare ökning av inkomst från 25–40 år. Därefter ses en minskning i inkomst jämfört med kontrollerna. Redan från 25-årsåldern ses en ökning av inkomst från sjukpenning för kvinnor med PVD. Vi har inga data som visar under vilka diagnoser kvinnorna sjukskrivs. Det är osannolikt att PVD-gruppen blir sjukskrivna för sin grundsjukdom då detta är ytterst ovanligt i Sverige, förutom vid kirurgisk behandling som brukar generera två veckors sjukskrivning. Vi tror snarare att det är den omfattande samsjukligheten som

är orsak till sjukskrivningarna. För endometriosis är det troligtvis annorlunda. Jämfört med friska kvinnor ser vi en tidig ökning av antal årliga sjukhusnätter och specialiserade öppenvårdsbesök. Vi ser även att effekten på de olika arbetsmarknadsutfallen börjar i ung ålder, vilket talar för att endometriosis redan på ett tidigt stadium allvarligt påverkar de som drabbas.

Tidigare studier har visat att kvinnor med endometriosis och PVD har svårt att få tillgång till vård för sina gynekologiska smärttillstånd där korrekt diagnos dröjer många år.^{10,11} Det är möjligt att bättre kunskap inom vården och bättre tillgång till adekvat vård redan när symptomen först uppstår skulle kunna generera mindre vårdkonsumtion på sikt och leda till bättre arbetsmarknadsutfall.

Diskussion

Inom både medicinsk, epidemiologisk och nationalekonomisk forskning visar överväldigande evidens att hälsoutfall vid födseln påverkar hälsan på lång sikt.^{51,68-70} Våra resultat är i linje med dessa studier och visar hur kvinnor som föds för tidigt, med låg födelsevikt och liten för tiden har ökad risk att drabbas av PVD över tid. Det finns viss evidens som tyder på att prematura barn har en ökad risk för brister i funktionen inom det immunologiska systemet som i sin tur kan leda till förändringar i det neuroendokrina systemet med förändrad smärtperception.⁴⁹ I sökandet efter effektiva behandlingar mot PVD behövs ökad kunskap om både bidragande och samvarierande faktorer för att förstå de processer som ligger till grund för sjukdomen. I studie 1 bidrar vi till den befintliga forskningen genom att studera hälsa vid livets början, där vi finner att smärtexponerade individer inte riskerar att drabbas av PVD över tid i högre utsträckning än de som inte smärtexponerats. Däremot finner vi att barn som föds prematurt, med låg födelsevikt eller liten för tiden i högre grad drabbas av PVD med tiden.

I studie 2 visar våra resultat att kvinnor med PVD och endometrios lider av mer ohälsa, har högre vårdkonsumtion och drabbas av en negativ utveckling avseende både familjebildning och arbetsmarknad. Dessa resultat är samstämmiga med tidigare studier avseende endometrios⁷¹, men har inte tidigare dokumenterats i denna utsträckning för kvinnor med PVD. Dessa resultat är policyrelevanta. Socialstyrelsen med flera, i samband med ett regeringsuppdrag att kartlägga förekomst, behandling och behov av kunskapsstöd för personer med vestibulit, identifierat en rad olika områden där vården och omhändertagandet av dessa kvinnor tydligt brister. Åtgärder som förbättrar kunskapen hos berörda aktörer samt ökar tillgången till adekvat vård kan troligtvis ha betydelse med potentiellt långtgående konsekvenser för dessa individer, deras familjer och samhället i stort.

Sammanfattningsvis visar våra resultat att kvinnor med PVD och endometrios söker mycket vård under livet och lider av betydande samsjukligheten vilket påverkar kvinnors familjebildande och arbetsmarknadsutfall. Om dessa kvinnor skulle kunna fångas upp tidigare och få adekvat vård finns det eventuellt möjlighet att mildra den negativa inverkan på fertilitet och psykosexuell hälsa. För kvinnor med endometrios skulle bättre tillgång till adekvat vård tidigare i livet kunna hjälpa dem att fullfölja sina studier för att få en bättre löneutveckling. Även om kvinnor med endometrios är mest drabbade, visar denna studie att kvinnor med PVD uppvisar en liknande ogynnsam utveckling av den allmänna hälsan och de socioekonomiska utfallen. Det krävs satsningar inom hälso- och sjukvården och resurser för att möta och erbjuda tidigare och bättre vård för denna patientgrupp.

Referenser

1. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T, Openminds. 2013. "The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritization and action to improve knowledge and availability of appropriate care". *BMC Public Health* 2013; 13:1229.
2. Försäkringskassan. 2013. *Svar på regeringsuppdrag: Sjukfrånvaro i psykiska diagnoser*.
Delrapport. <https://www.forsakringskassan.se/wps/wcm/connect/1bb66f68-a4a2-46e0-ae1d-56b63a53d106/sjukfranvaro-i-psykiska-diagnoser-svar-regeringsuppdrag-dnr-009246-2013.pdf?MOD=AJPERES&CVID=&CACHE=NONE&CONTENTCACHE=NONE>
3. Velly AM, Mohit S. 2018. "Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 87:159–167.
4. Socialstyrelsen. 2019. *Allt fler får antidepressiva läkemedel*.
<https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/allt-fler-far-antidepressiva-lakemedel/>
5. Socialstyrelsen. 2019. *Psykiatrisk vår och behandling till barn och unga: Öppna jämförelser 2019*. Socialstyrelsen.
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/oppna-jamforelser/2019-12-6475.pdf>
6. Sorge RE, Totsch SK. 2017. "Sex Differences in Pain". *J Neurosci Res* 2017; 95:1271–1281.
7. Cramer DW, Missmer SA. 2002. "The epidemiology of endometriosis". *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
8. Harlow BL, Stewart EG. 2003. "A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia?". *J Am Med Womens Assoc (1972)* 2003; 58:82-8.
9. Pukall CF, Goldstein AT, Bergeron S, et al. 2016. "Vulvodynia: Definition, Prevalence, Impact, and Pathophysiological Factors". *J Sex Med* 2016; 13:291-304.
10. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. "Vulvodynia". 2020. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:36.
11. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. 1996. "Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK". *Hum Reprod* 1996; 11:878–80.

12. Socialstyrelsen. 2018. *Kartläggning av vestibulit: Förekomst och behandling av flickor och kvinnor med vestibulit samt behov av kunskapsstöd*. Welfare TSnBoHa; 2018. 2018-6-16.
<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2018-6-16.pdf>
13. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. 2020. “Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom”. *J Obstet Gynaecol* 2020; 40:83–89.
14. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. 2017. “Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges”. *Int J Womens Health* 2017; 9:323-330.
15. Smorgick N, Marsh CA, As-Sanie S, Smith YR, Quint EH. 2013. “Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis”. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26:171-5.
16. Tribo MJ, Canal C, Banos JE, Robleda G. 2020. “Pain, Anxiety, Depression, and Quality of Life in Patients with Vulvodynia”. *Dermatology* 2020; 236:255-261.
17. Tanbo T, Fedorcsak P. 2017. “Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options”. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:659-667.
18. Moller L, Josefsson A, Bladh M, Lilliecreutz C, Sydsjo G. 2015. “Reproduction and mode of delivery in women with vaginismus or localised provoked vestibulodynia: a Swedish register-based study”. *BJOG* 2015; 122:329–34.
19. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. 2016. “The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review”. *Hum Reprod* 2016; 31:712–22.
20. Grundstrom H, Hammar Spagnoli G, Lovqvist L, Olovsson M. 2020. “Healthcare Consumption and Cost Estimates Concerning Swedish Women with Endometriosis”. *Gynecol Obstet Invest* 2020; 85:237-244.
21. Xie Y, Shi L, Xiong X, Wu E, Veasley C, Dade C. 2012. “Economic burden and quality of life of vulvodynia in the United States”. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:601-8.
22. Chisari C, Monajemi MB, Scott W, Moss-Morris R, McCracken LM. 2021. “Psychosocial factors associated with pain and sexual function in women with Vulvodynia: A systematic review”. *Eur J Pain* 2021; 25:39-50.
23. Thomten J, Linton SJ. 2014. “When sex hurts: Female genital pain with sexual consequences deserves attention: A position paper”. *Scand J Pain* 2014; 5:202-205.

24. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al. 2015. "ISSVD, ISSWSH, and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia". *J Sex Med* 2016; 13:607-12.
25. Morin M, Dumoulin C, Bergeron S, et al. 2021. "Multimodal physical therapy versus topical lidocaine for provoked vestibulodynia: a multicenter, randomized trial". *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:189 e1-189 e12.
26. Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, et al. 2011. "Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a mouse model of vulvodynia". *Sci Transl Med* 2011; 3:101ra91.
27. Foster DC, Falsetta ML, Woeller CF, et al. 2015. "Site-specific mesenchymal control of inflammatory pain to yeast challenge in vulvodynia-afflicted and pain-free women". *Pain* 2015; 156:386-396.
28. Harlow BL, Caron RE, Parker SE, Chatterjea D, Fox MP, Nguyen RHN. 2017. "Recurrent Yeast Infections and Vulvodynia: Can We Believe Associations Based on Self-Reported Data?". *J Womens Health (Larchmt)* 2017; 26:1069-1076.
29. Desrochers G, Bergeron S, Landry T, Jodoin M. 2006. "Do psychosexual factors play a role in the etiology of provoked vestibulodynia? A critical review". *J Sex Marital Ther* 2008; 34:198-226.
30. Ehrstrom S, Kornfeld D, Rylander E, Bohm-Starke N. 2009. "Chronic stress in women with localised provoked vulvodynia". *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009; 30:73-9.
31. Leusink P, Kaptheijns A, Laan E, van Boven K, Lagro-Janssen A. 2016. "Comorbidities Among Women with Vulvovaginal Complaints in Family Practice". *J Sex Med* 2016; 13:220-5.
32. Bohm-Starke N, Hilliges M, Brodda-Jansen G, Rylander E, Torebjork E. 2001. "Psychophysical evidence of nociceptor sensitization in vulvar vestibulitis syndrome". *Pain* 2001; 94:177-183.
33. Pukall CF, Binik YM, Khalife S, Amsel R, Abbott FV. 2002. "Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome". *Pain* 2002; 96:163-75.
34. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. 2012. "Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions". *Obstet Gynecol* 2012; 120:145-51.
35. Utvärdering SBfMoS. 2021. *Diagnostik och behandling av provocerad vulvodyn: En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, sociala och etiska aspekter*. Stockholm: Utvärdering SBfMoS; 2021. SBU Assessment. 326. <https://www.sbu.se/326e>
36. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. 2014. "Endometriosis: pathogenesis and treatment". *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261-75.

37. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. 2018. "Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood". *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:324 e1-324 e11.
38. Gynekologi S-SFfOo. 2021. *SFOG råd endometrios*. Gynecology SSoOa; 2021. <https://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-raad-gynekologi/endometrios/>
39. Kiesel L, Sourouni M. 2019. "Diagnosis of endometriosis in the 21st century". *Climacteric* 2019; 22:296-302.
40. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. 1984. "Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis". *Obstet Gynecol* 1984; 64:151-4.
41. Holoch KJ, Lessey BA. 2010. "Endometriosis and infertility". *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:429-38.
42. Utvärdering SBfMoS. 2018. *Endometrios – diagnostik, behandling och bemötande*. Stockholm: Utvärdering SBfMoS; 2018. SBU Assessment. <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/endometrios--diagnostik-behandling-och-bemotande/>
43. Socialstyrelsen. 2018. *Nationella riktlinjer för vård av endometrios*. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-12-27.pdf>
44. Muhlrad H, Haraldson P, Harlow BL, Anell Olofsson M, Bohm-Starke N. 2021. "Early Life Health in Women with Provoked Vestibulodynia and/or Vaginismus". *J Womens Health (Larchmt)* 2021; 30:799-806.
45. Bohm-Starke N, Mühlrad, H, Linnreos, E, Haraldson, P, Olofsson, M. *Provoked vestibulodynia and endometriosis are associated with adverse health and labor market outcomes: Evidence from Swedish registry data*. Unpublished data.
46. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, et al. 2020. "The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing". *Int J Environ Res Public Health* 2020;17.
47. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. 2011. "Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries". *Fertil Steril* 2011; 96:366-373 e8.
48. Almond DC, J. Duque, V. 2018. "Childhood circumstances and adult outcomes: Act II". *J Econ Lit* 2018; 56:1360-1446.
49. Melville JM, Moss TJ. 2013. "The immune consequences of preterm birth". *Front Neurosci* 2013; 7:79.

50. Buskila D, Neumann L, Zmora E, Feldman M, Bolotin A, Press J. 2003. "Pain sensitivity in prematurely born adolescents". *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:1079-82.
51. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. 2006. "Long-term consequences of pain in human neonates". *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:268-75.
52. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, van Dijk M, Duivenvoorden HJ, Tibboel D. 2005. "Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood?". *Pain* 2005; 114:444-454.
53. Taddio A, Katz J, Ilersich AL, Koren G. 1997. "Effect of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination". *Lancet* 1997; 349:599-603.
54. Bottai M. 2017. "A regression method for modelling geometric rates". *Stat Methods Med Res* 2017; 26:2700-2707.
55. Bottai M, Discacciati A, Santoni G. 2021. "Modeling the probability of occurrence of events". *Stat Methods Med Res* 2021; 30:1976-1987.
56. Anand KJ, Johnston CC, Oberlander TF, Taddio A, Lehr VT, Walco GA. 2005. "Analgesia and local anesthesia during invasive procedures in the neonate". *Clin Ther* 2005; 27:844-76.
57. Grunau RVE, Whitfield MF, Petrie JH, Fryer LE. 1994. "Early pain experience, child and family factors, as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children". *Pain* 1994; 56:353-359.
58. Anand KJ, Hall RW. 2006. "Pharmacological therapy for analgesia and sedation in the newborn". *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91: F448-53.
59. Heddini U, Johannesson U, Gronbladh A, Nyberg F, Nilsson KW, Bohm-Starke N. 2014. "A118G polymorphism in the mu-opioid receptor gene and levels of beta-endorphin are associated with provoked vestibulodynia and pressure pain sensitivity". *Scand J Pain* 2014; 5:10-16.
60. Khandker M, Brady SS, Stewart EG, Harlow BL. 2014. "Is chronic stress during childhood associated with adult-onset vulvodynia?". *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23:649-56.
61. Paquet M, Rosen NO, Steben M, Mayrand MH, Santerre-Baillargeon M, Bergeron S. 2018. "Daily Anxiety and Depressive Symptoms in Couples Coping with Vulvodynia: Associations with Women's Pain, Women's Sexual Function, and Both Partners' Sexual Distress". *J Pain* 2018; 19:552-561.
62. Gaskin DJ, Richard P. 2012. "The economic costs of pain in the United States". *J Pain* 2012; 13:715-24.

63. Pearce N. 2016. "Analysis of matched case-control studies". *BMJ* 2016;352: i969.
64. Freyaldenhoven S, Hansen C, Pérez. JP, Shapiro JM. 2021. "Visualization, Identification, and Estimation in the linear panel event-study design".
https://www.nber.org/system/files/working_papers/w29170/w29170.pdf
65. Allely CS. 2013. "Pain sensitivity and observer perception of pain in individuals with autistic spectrum disorder". *ScientificWorld Journal* 2013; 2013:916178.
66. Asztely K, Kopp S, Gillberg C, Waern M, Bergman S. 2019. "Chronic Pain and Health-Related Quality of Life in Women with Autism And/Or ADHD": A Prospective Longitudinal Study. *J Pain Res* 2019; 12:2925-2932.
67. Lipsker CW, Bolte S, Hirvikoski T, Lekander M, Holmstrom L, Wicksell RK. 2018. "Prevalence of autism traits and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinical sample of children and adolescents with chronic pain". *J Pain Res* 2018; 11:2827-2836.
68. Sternberg WF, Scorr L, Smith LD, Ridgway CG, Stout M. 2005. "Long-term effects of neonatal surgery on adulthood pain behavior". *Pain* 2005; 113:347-353.
69. Walker SM, Melbourne A, O'Reilly H, et al. 2018. "Somatosensory function and pain in extremely preterm young adults from the UK EPICure cohort: sex-dependent differences and impact of neonatal surgery". *Br J Anaesth* 2018; 121:623-635.
70. Williams MD, Lascelles BDX. 2020. "Early Neonatal Pain-A Review of Clinical and Experimental Implications on Painful Conditions Later in Life". *Front Pediatr* 2020; 8:30.
71. Gao M, Koupil I, Sjoqvist H, et al. 2020. "Psychiatric comorbidity among women with endometriosis: nationwide cohort study in Sweden". *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:415 e1-415 e16.

Appendix

Hälsa vid födseln bland individer med kroniska smärtsjukdomar - en explorativ och deskriptiv analys

Sammanfattning

Utgångspunkten för denna analys var att undersöka hälsa vid födseln och första levnadsåret (i likhet med för alla individer med kroniska smärtsjukdomar (jfr. Mühlrad et al 2020⁴⁴). Kroniska smärtsjukdomar identifierades med hjälp av en specialist inom smärtmedicin (MD Gunilla Brodda Jansen). En bred kategori av kronisk smärtsjukdom definierades inom flera olika organsystem och kodades enligt ICD-kodsystemet, Tabell A1. Emellertid är vår bedömning att vår definition av kroniska smärtsjukdomar resulterade i en alltför omfattande och heterogen grupp av individer som lider av vitt skilda sjukdomar med olika etiologi. I vår ansökan till EPN, som också utgör en form av pre-analys plan, angav vi att vi skulle undersöka just en bred grupp av kroniska smärtsjukdomar varför vi ansåg det oklokt att under studiens gång börja dela upp studiepopulationen i subgrupper. För att motverka så kallad ”p-hackning” och för att inte gå utanför ramen för projektet vi beskrivit till EPN, valde vi därför att se på all kronisk smärta som en och samma patientgrupp.

Studiepopulation

Vår studiepopulation utgår från alla kvinnor och män födda mellan 1973 och 2001 i Sverige, identifierade med hjälp av MFR. Till dessa individer kopplades information från PR (slutenvård under 1987–2016 och öppenvård under 2001–2016), DORS (1973–2016) och LISA (1990–2016). Vi exkluderade individer utan ett giltigt identifikationsnummer. Från vår studiepopulation uteslöt vi även individer utan information avseende födelseår, graviditetstid, födelsevikt, utbildningsnivå och invandrarstatus. Vår studiepopulation bestod således av alla individer födda i Sverige mellan 1973 och 2001, med eller utan diagnosticerad kronisk smärtsjukdom i PR mellan 2001 och 2016.

Studiedesign

Vi har genomfört en observationsstudie med en explorativ och deskriptiv analys där vi undersökt skillnader i hälsan vid födseln (analogt med studie 1 i denna rapport), med fokus på prematuritet, låg födelsevikt, liten för tiden, låga APGAR-poäng vid 5 minuter och smärtexponering, bland individer som diagnosticerats med kroniska smärtsjukdomar i jämförelse med individer utan kronisk smärta. Vi har även dokumenterat skillnader i psykisk

ohälsa för individer med och utan kronisk smärta. Analysen är gjort för kvinnor och män separat.

Klassificering och terminologi

Kronisk smärtexponering definieras som att lida av minst en av en rad olika kroniska smärtsjukdomar, Tabell A1. Hälsa vid födseln och under första levnadsåret definierade vi analogt med de förklarande variablerna i studie 1, Tabell 1. Psykisk ohälsa har definierats enligt Tabell A2 (se nedan i denna Appendix).

Statistisk analys

Vi undersöker skillnader och likheter fördelningen i bakgrundsfaktorer, hälsoindikatorer vid födseln samt psykisk ohälsa hos individer med och utan kroniska smärtsjukdomar med hjälp av Pearson's chi-två test.

Resultat

Deskriptiva data redovisas i Tabell A3. För individer födda 1973–1983 som diagnosticerats med en kronisk smärtdiagnos under åren 2001–2018 och som jämfördes med individer utan smärtdiagnoser såg vi ingen överrepresentation av smärtexponering under första levnadsåret. Resultatet blev snarare tvärtom, dvs. att individer utan smärtdiagnos var mer smärtexponerade som barn. Av 141 000 kvinnor med kronisk smärtdiagnos var 17 procent smärtexponerade, jämfört med 18 procent av 245 400 kvinnor utan smärtdiagnos. Motsvarande siffror för män var 19 procent med smärtexponering av 94 400 med kronisk smärta och 21 procent av 315 00 män utan kronisk smärtdiagnos. Resultaten tyder heller inte på någon positiv korrelation mellan ohälsa vid födseln och att drabbas av kronisk smärtsjukdom senare i livet.

Tolkning

Det finns en viktig grundläggande skillnad i de två analyserna angående smärtexponering som kan förklara resultaten. PVD/vaginism är ett relativt väldefinierat tillstånd där studiepopulationen identifieras med hjälp av endast tre ICD-10 koder. När det gäller vår analys av kvinnor och män med kronisk smärtdiagnos utgörs studiepopulationen av cirka 100 olika ICD-10 koder vilket gör att analysen troligtvis består av mycket heterogen grupp av individer med olika smärtsjukdomar med potentiellt väldigt skild etiologi. Vi kan inte dra några direkta slutsatser kring anledningen till att resultaten blev det motsatta mot det vi hade förväntat oss. En eventuell förklaring skulle kunna vara selektion, där underliggande bakgrundsfaktorer förklarar olika beteenden att söka vård och därmed få en diagnosticerad smärtsjukdom. Om de statistiska analyserna skulle göras om bör man definiera studiepopulation av kronisk smärta annorlunda.

Tabell A1 Kroniska smärtdiagnoser

ICD10	Diagnos (i text)	ICD10	Diagnos (i text)
F45	Somatoforma syndrom	M052	Reumatoid vaskulit
F454	Kroniskt somatoformt smärtsyndrom	M058	Annan specificerad seropositiv reumatoid artrit
F525	Icke organisk vaginism	M059	Seropositiv reumatoid artrit, ospecificerad
F526	Icke organisk dyspareuni	M07	Ledsjukdomar vid psoriasis och tarmsjukdomar
G43	Migrän	M070	Psoriatisk artrit i distal interfalangealled
G44	Annan huvudvärk	M071	Arthritis mutilans
G500	Sjukdomar i trigeminusnerven	M072	Spondylit vid psoriasis
G501	Atypisk ansiktssmärta	M073	Andra artropatier vid psoriasis
G521	Glossopharyngeus neuralgi	M074	Artropati vid Crohns sjukdom
G540	Thoraxaperursyndrom	M075	Artropati vid ulcerös kolit
G546	Fantom-extremitetssyndrom med smärta	M076	Andra specificerade artropatier vid tarmsjukdomar
G55	Kompression av nervrötter	M08	Juvenil artrit
G560	Karpaltunnelsyndrom	M10	Gikt
G564	Kausalgi	M228	Chondromalacia patellae
G571	Meralgia parestetica	M255	Ledvärk
G576	Morton neuralgi	M357	Hypermobilitetssyndrom
G580	Intercostalentrappment	M45	Pelvospondylit [Bechterews sjukdom]
G905	CRPS1	M460	Entesopati
G906	CRPS2	M48	Andra spondylopatier
G907	CRPS	M480	Spinal stenosis
K102	Inflammatoriska tillstånd i käkarna	M54	Ryggvärk, ospecificerad
K137B	Burning mouth	M540	Pannikulit i nacke och rygg
K58	Irritabel tarm	M541	Radikulopati
M542	Cervikalgi	R102	Smärtor i bäcken och bäckenbotten
M543	Ischias	R103	Smärtor i andra delar av bukens nedre del
M544	Lumbago med ischias	R104	Andra och icke specificerade smärtor i buken
M545	Lumbago	R51	Huvudvärk
M546	Smärtor i brösttryggen	R519	Huvudvärk
M548	Annan specificerad ryggvärk	R521	Kronisk behandlingsresistent smärta
M549	Ryggvärk, ospecificerad	R522	Annan kronisk smärta eller värk
M608	Annan specificerad myosit	R522A	Långvarig smärta, nociceptiv
M609	Myosit, ospecificerad	R522B	Långvarig smärta, neuropatisk
M70	Bursit	R522C	Långvarig smärta utan känd orsak (efter utredning)
M76	Tendinit i ben	R529	Smärta eller värk, ospecificerad
M77	Andra entesopatier (sjukdomar i perifera ligament- och muskelfästen)	S13	Luxation och distorsion av leder och ligament i hals och halskotpelare
M790	Reumatism, ospecificerad	S134	Distorsion i halskotpelaren
M791	Myalgi	N41	Inflammatoriska sjukdomar i prostata
M792	Icke specificerad neuralgi och neurit	N411	Kronisk prostatit
M797	Fibromyalgi	N763	Subakut kronisk vulvit (vestibulit)
M990	Segmentell dysfunktion	N941	Dyspareuni
N301	Kronisk interstitiell cystit	N942	Vaginism
N302	Annan kronisk cystit	N80	Endometriosis
N303	Trigonit	N944	Primär dysmenorré
N308	Annan specificerad cystit	N945	Sekundär dysmenorré
N34	Uretrit	N946	Dysmenorré, ospecificerad
R07	Smärta i luftstrupe och bröstorg		
R101	Smärtor i övre delen av buken		

Tabell A2 Psykiatriska diagnoser

ICD10	Diagnos i text
F320	Lindrig depressiv episod
F321	Medelsvår depressiv episod
F322	Svår depressiv episod utan psykotiska symtom
F323	Svår depressiv episod med psykotiska symtom
F328	Andra specificerade depressiva episoder
F329	Depressiv episod, ospecificerad
F330	Recidiverande depression, lindrig episod
F331	Recidiverande depression, medelsvår episod
F332	Recidiverande depression, svår episod utan psykotiska symtom
F333	Recidiverande depression, svår episod med psykotiska symtom
F334	Recidiverande depression utan aktuella symtom
F338	Andra specificerade recidiverande depressioner
F339	Recidiverande depression, ospecificerad
F410	Paniksyndrom
F411	Generaliserat ångestsyndrom
F412	Blandade ångest- och depressionstillstånd
F413	Andra blandade ångeststillstånd
F418	Andra blandade ångeststillstånd
F419	Ångeststillstånd, ospecificerat
F431	Posttraumatiskt stressyndrom
F432	Anpassningsstörning
F438	Andra specificerade reaktioner på svår stress
F438A	Utmattningsyndrom
F438W	Andra specificerade reaktioner på svår stress än utmattningsyndrom
F439	Reaktion på svår stress, ospecificerad
F450	Somatiseringssyndrom
G470	Insomni
G471	Hypersomni
G472	Dygnsrytmstörningar
G478	Andra specificerade sömnstörningar
G479	Sömnstörning, ospecificerad

Tabell A3 Bakgrundsfaktorer, hälsa vid födseln och under första levnadsåret samt psykisk ohälsa

	Kvinnor		Skillnad		Män		Skillnad	
	Inga smärt-sjukdomar	Smärt-sjukdomar	Chi-square	P-värde	Inga smärt-sjukdomar	Smärt-sjukdomar	Chi-square	P-värde
	n=245 437	n=141 030			n=314 510	n=314 510		
	%	%			%	%		
Moderns ålder								
<25	35	38	317,35	0,000	35	38	177,33	0,00
25–29	38	37	60,70	0,000	38	37	34,23	0,00
30–34	21	19	65,79	0,000	20	19	27,99	0,00
35–39	6	5	3,16	0,076	6	5	2,94	0,09
>40	1	1	0,05	0,817	1	1	0,24	0,62
Född i Sverige	88	90	95,12	0,000	88	89	26,29	0,00
Hälsa vid födseln								
SGA*	4,47	4,58	0,31	0,576	4,20	4,21	-0,06	1,00
Preterm	5,01	4,40	9,97	0,002	5,73	5,10	8,64	0,00
Very preterm	0,73	0,38	3,25	0,072	0,78	0,44	2,63	0,11
Extremely preterm	0,15	0,05	0,31	0,576	0,17	0,05	0,24	0,62
Low birthweight	4,03	3,94	0,23	0,635	3,48	3,22	1,40	0,24
Extremely low birthweight	0,78	0,34	5,23	0,022	0,68	0,30	3,10	0,08
Smärtexponering	18,41	16,69	79,94	0,000	20,86	19,21	59,73	0,00
Psykisk sjukdom	8,84	19,85	3133,37	0,000	7,27	13,68	851,19	0,00

*SGA (small for gestational age)=liten för motsvarande graviditetstid

Övriga tabeller och material, studie 1 och 2

Tabell A4 Definition av smärtexponering i studie 1

Positiv smärtexponeringsstatus ges individer som lider av medicinska tillstånd med känd smärtsam sjukdom (inklusive smärtsamma ingrepp, provtagning och operationer) inom följande kategorier av sjukdomar:

Vissa infektionssjukdomar och parasitsjukdomar

Tumörer

Sjukdomar i blod och blodbildande organ samt vissa rubbningar i immunsystemet

Endokrina sjukdomar, nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar

Sjukdomar i nervsystemet

Sjukdomar i ögat och närliggande organ

Sjukdomar i örat och mastoidutskottet

Sjukdomar i cirkulationsorganen

Sjukdomar i andningsorganen

Sjukdomar i matsmältningsorganen

Sjukdomar i huden och underhuden

Sjukdomar i muskuloskeletala systemet och bindväven

Sjukdomar i urin- och könsorganen

Sjukdomar under graviditet, förlossning och barnsängstid

Vissa perinatale tillstånd

Medfödda missbildningar, deformiteter och kromosomavvikelser

Tabell A5. Samsjuklighet i studie 2

	ICD-10	ICD-9
Sammansatt index smärta		
Huvud		
Migrän	G43	3 461
Annan huvudvärk	G44	3 462
Huvudvärk	R51	3 462
Inflammation i käkarna	K102	5 258, 5 264
IBS	K58	5 641
Muskler och leder		
Smärta i led	M255	7 194
Hypermobilitets syndrom	M357	7 285
Ryggsmärta	M54	7 236
Fibromyalgi	M797	-
Urinblåsa		
Interstitiel cystit (kronisk)	N301	
Uretrit	N34	
Ospecificerad smärta	R52	
Sammansatt index psykiatriska diagnoser		
Depression		
Depression	F32	3 004
Återkommande depression	F33	3 004
Ångest tillstånd	F41	3 000
Tvångssyndrom	F42	3 003
Stress reaktioner	F43	3 080, 3 081, 3 082, 3 083, 3 084, 3 089
Ätstörningar		
Ätstörningar	F50	3 071
Sömnstörningar	G47	7 805
Drogmissbruk	F19	2 922
Neuropsykiatriska diagnoser		
Autismspektrum diagnos*	F845	2 998, 2 999
ADHD**	F90	3 140, 3 141

*Aspebergers syndrom **Aktivitets- och uppmärksamhetsstörning

” **Event-probabilitets regression**” enligt Bottai (2017).⁵⁴ Denna modell kan uttryckas som följande: där $g(t|x)$ uttrycker den villkorliga sannolikheten att drabbas av PVD vid tidpunkten t , givet att individen lever vid tidpunkt t , för våra hälsoindikatorer vid födseln och första levnadsåret x . termen $\exp(\beta_1 x)$ avser ökningen av oddskvoten per enhet förknippad med hälsoindikator x .

$$\frac{g(t|x)}{1 - g(t|x)} = \frac{g_o(t)}{1 - g_o(t)} \exp(\beta_1 x)$$

$$\text{logit } g(t|x) = \text{logit } g_o(t) + \beta_1 x$$