

Studie av behandlingsförse- ning vid kolorektal cancer

Den från prognossynpunkt negativa effekten av försenad diagnos och behandling av cancer är en fastställd sanning. Detta påstående har dock begränsat vetenskapligt underlag. Det har också påstås, paradoxalt nog, att lång förse- ning medför förbättrad överlevnad.

I en studie från Danmark (Århus uni- versitetssjukhus) har konsekvenserna av behandlingsförse- ning av kolorektal cancer för överlevnad analyserats [2]. I analysen ingår 951 patienter som sjuk- husvårdats för kolorektal cancer. I ma- terialet uteslöts 147 patienter av skäl som demens och deltagande i screen- ingprogram. 458 patienter hade kolon- cancer och 282 hade rektumcancer. Före den planerade kirurgin utfrågades patienterna enligt ett formulär om da- tum för symtomdebut, första läkarkon- sultation och remiss till sjukhus. Datum för gjorda undersökningar och initial behandling registrerades.

Tiden mellan symtomdebut och be- handling kallas total behandlingsförse- ning, sjukvårdens förse- ning tiden mel- lan första läkarkontakt och behand- lingsstart och sjukhusförse- ning tiden mellan remiss till sjukhus och behand- lingsstart. Behandlingsstart innefatta- de första dag för kirurgi, strålbehand- ling eller palliativ behandling. Med av- seende på behandlingsförse- ning dela- des materialet upp i patienter med <60 respektive ≤60 dagars förse- ning.

Vad gäller koloncancer hade 74 pro- cent och vad gäller rektumcancer 82

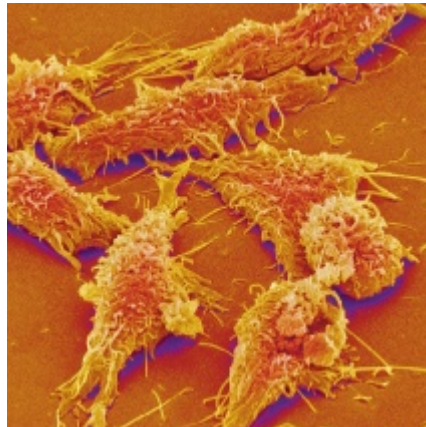


Foto: SPL/IBL

Enligt denna danska studie påverkades överlevnaden vid koloncancer inte av en behandlingsförse- ning på ≥60 dagar. Bilden: koloncancer- celler.

procent av patienterna en behandlings- förse- ning på ≥60 dagar. Median be- handlingsförse- ning var för koloncancer 116 dagar. Överlevnaden för patienter med koloncancer påverkades inte av en behandlingsförse- ning på ≥60 dagar. I en multivariat analys framkom att en akut kirurgisk åtgärd och samtidig annan sjukdom hade konsekvens för överlev- naden. Tumörstadium var den prognos- tiskt viktigaste faktorn. För rektum- cancer var median behandlingsförse- ning 134 dagar.

Vid en total behandlingsförse- ning på ≥60 dagar sågs en sämre överlevnad, som dock inte var tydligt statistiskt sig- nifikant (P=0,073). I multivariat analys

var en behandlingsförse- ning på ≥60 da- gar förenat med kortare överlevnad (hazard-kvot, HR, 1,69; 95 procents konfidensintervall, CI, 1,04–2,83) men efter korrigering för andra prognostis- ka faktorer inklusive tumörstadium inte signifikant (HR 1,53; 95 procents CI 0,91–2,59).

Sjukvårdsförse- ning eller sjukhusförse- ning hade ingen konsekvens för överlev- naden. Analysen har reducerat sanno- likheten för studiefel genom att inklu- dera en hel region i Danmark och genom att intervjun om symtomdebut gjordes av en tränad sjuksköterska.

Denna studie är, anger författarna, den första som visar ett inverst förhål- lande mellan behandlingsförse- ning och överlevnad, men den stödjer inte att skyndsamt utredning och behandling har konsekvenser för överlevnaden.

Det är dock inte rimligt att redovisade resultat ska tas som skäl för att motver- ka initiativ att reducera handläggnings- tiden när det gäller cancerpatienter. En cancer växer kontinuerligt, och ju läng- re förse- ning, desto större risk för tu- mörspridning. Det är alltså fortsatt an- geläget att reducera tiden för alla mo- ment i sjukdomsförloppet för patienter med kolorektal cancer.

Larsolof Hafström
professor, Transplantationscentrum,
Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg

Iversen LH, et al. Br J Surg. 2009;96:1183-9.

Fetma förkortar amerikaners liv

Den förväntade livslängden i USA har ökat under senare år. Kraftigt bidragan- de till detta är det faktum att allt färre amerikaner röker. Men under det kom- mande decenniet befaras amerikaner- nas förväntade livslängd minska på grund av sjukdomar och hälsorelaterade konsekvenser till följd av fetma och övervikt, enligt en studie som present- ras i New England Journal of Medicine.

Författarna har med hjälp av ett omfat- tande material kartlagt och prognosti- serat den förväntade återstående livs- längden för en amerikansk 18-åring; dels hur det ser ut i dag, dels hur det be-

räknas se ut under kommande år. Analy- sen baserar sig på statistik från perioden 1971–2006 och som kommer från tre material: National health and nutrition examination survey, Medical expendi- ture panel survey och National health interview study. Dessa material inklu- derar uppgifter kring hur faktorer som tobaksrökning och övervikt/fetma ut- vecklats under de senaste 40 åren och hur detta har påverkat morbiditet, mor- talitet och förväntad livslängd. Utifrån detta har författarna prognostiserat den förväntade livslängden för 18-åriga amerikaner år 2005 och 2020.

Analysen bygger på antagandet att

den trend man kunnat se under senare år med färre amerikaner som röker och ökad förekomst av övervikt/fetma fort- sätter fram till 2020. Resultaten visar att minskad tobaksrökning kommer att leda till ökad förväntad medellivslängd, men dessa positiva effekter kommer att ställas mot fetmarelaterade negativa ef- fekter.

Sammanlagt väger de fetmarelatera- de effekterna tyngre, och den förvänta- de livslängden beräknas minska med 0,71 år om man jämför hur länge en ge- nomsnittlig 18-åring har kvar att leva år 2020 jämfört med år 2005. Författarna har också räknat på hur det skulle se ut i

Kan SSRI-preparat förändra personligheten?

Kan SSRI-preparat förändra patientens personlighet? Det tror i alla fall forskare från USA som presenterar sina rön i tidskriften Archives of General Psychiatry.

Studien bygger på 240 personer med depression (major depressive disorder). Av dessa lottades 120 till behandling med SSRI-preparatet paroxetin; 60 deltagare gavs kognitiv terapi och resterande 60 utgjorde kontroller. Vid sidan av de depressiva besvären bedömdes individernas personlighetstyp både före och efter behandlingen med hjälp av det psykologiska testet NEO-Five Factor Inventory. Det togs fram i mitten av 1980-talet och bygger på att personligheten bedöms utifrån fem parametrar: neuroticism, extroversion, öppenhet, vänlighet och samvetsgrannhet.

Det har tidigare hävdats att en hög grad av neurotisk personlighet (ångestfylld, självosäker och emotionellt instabil) är korrelerad med ökad risk för depressiva besvär. Likaså har en låg grad av extrovert personlighet (social, utåtriktad och impulsiv) förknippats med ökad depressionsrisk.

En uppföljning gjord efter åtta veckor visade att SSRI-behandlade hade förbättrats avseende sina depressionssymtom. Även placebogruppen hade förbättrats men inte lika mycket. Intressant nog hade SSRI-gruppens personlighet förändrats från en neurotisk personlighet i riktning mot en extrovert personlighet. En viss förändring av personligheten i samma riktning noterades

även hos kontrollerna, men förändringen var betydligt större i SSRI-gruppen.

Att SSRI-behandling skulle kunna påverka en individs personlighet har föreslagits tidigare, men de flesta tycks ha lutat åt att detta är en bieffekt av förbättringen av de depressiva besvären. Kanske är det i stället så att det finns en personlighetsförändrande effekt hos SSRI som i sig verkar antidepressivt. Detta är givetvis intressant, även mot bakgrund av att SSRI visat sig effektivt mot ångestrelaterade tillstånd som tvång och fobier.

Att det finns svårigheter förknippade med att gradera en individs personlighet är givetvis lätt att inse. Inte desto mindre är resultaten intressanta, då de indikerar att det skulle kunna finnas en antidepressiv effekt av SSRI som bygger på att personligheten utvecklas från drag som normalt är förknippade med hög risk för depression. Studien har föga förvånande blivit rejält omdebatterad, något som är lätt att inse mot bakgrund av hur vanskligt det är med SSRI-behandling i västvärlden.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Arch Gen Psychiatry. 2009;66:1322-30.

»Intressant nog hade SSRI-gruppens personlighet förändrats från en neurotisk personlighet i riktning mot en extrovert personlighet.«



Fetmaepidemin beräknas minska amerikanska 18-åringars livslängd med 0,71 år till år 2020.

Foto: Gamma/IBL

ett scenario som onekligen måste betecknas som den »bästa av världar«. Detta, högst hypotetiska, scenario bygger på att alla amerikaner är både rökfria och normalviktiga år 2020. Då skulle den förväntade livslängden stiga med 3,79 år, enligt modellen.

Under de senaste 100 åren har den förväntade medellivslängden i USA stigit stadigt, men den trenden riskerar nu att brytas om vi inte lyckas få bukt med den fetmaepidemi som råder, varnar författarna.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2009;361:2252-60.

Barnfetma kopplad till genetisk förändring

Forskare från Storbritannien visar i en artikel som presenteras i Nature att extrem barnfetma är kopplad till en deletion av en stor del av genomet.

Författarna har undersökt 300 barn med extrem fetma; samtliga vägde kring 120 kilo eller mer redan i 12-årsåldern. De feta barnen har jämförts med en kontrollgrupp på 7366 individer som ingick i materialet Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Den genetiska analysen visade att ett antal så kallade copy number variants (CNV), alltså regioner i genomet som förekommer i för många eller för få varianter, var vanligare hos överviktiga än hos kontrollerna.

De copy number variants som man letat efter har varit stora, vilket betyder att de omfattar minst en halv miljon baspar. De har dessutom varit ovanliga, vilket innebär att de återfinns hos mindre än en procent av befolkningen. En sådan CNV som man identifierat är en deletion (alltså en del av genomet som saknas) på kromosom 16, närmare bestämt 16p11.2, som visade sig vara vanligare bland de överviktiga. Deletionen i fråga återfanns hos 5 av de 300 överviktiga barnen men bara hos 2 av de totalt 7366 normalviktiga kontrollerna.

Den aktuella regionen på kromosom 16 omfattar totalt nio gener, däribland genen SH2B1, som påverkar både insulin-signalerings och hormonet leptin. Genen har en aptitreglerande roll, och författarna tror att den aktuella deletionen leder till kraftigt ökad aptit med fetma som följd. Studien är intressant mot bakgrund av att man tittat på förändringar i större regioner av genomet, till skillnad från tidigare analyser, som i större utsträckning fokuserat på enskilda gener.

Artikeln fick snabbt mycket uppmärksamhet i såväl medicinsk som icke-medicinsk press; detta inte minst mot bakgrund av en mycket turbulent debatt kring barnfetma som rasar i Storbritannien, där föräldrar till feta barn i vissa fall anklagats för att »föda« sina barn okontrollerat.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Nature. doi:10.1038/nature08689

Exponering för tobak och bly ökar risken för ADHD

Rökning under graviditeten och exponering för bly i barndomen ökar risken för ADHD. Det visar en studie som presenteras i *Pediatrics*.

Studien bygger på ett nationellt amerikanskt material på 2588 pojkar och flickor i åldern 8–15 år som ingick i National health and nutrition examination survey (NHANES). Uppgifter om kost och om modern rökte under graviditeten har funnits tillgängliga. Därtill har författarna haft tillgång till blodprov från deltagarna.

Det visade sig att 8,7 procent av deltagarna uppfyllde kriterierna för ADHD. Värt att notera är att samtliga barn screenades avseende ADHD inom ramen för studien och att 8,7 procent alltså uppfyllde kriterierna för detta, vilket således innebär att man i ADHD-gruppen inte bara inkluderat barn som redan hade en diagnos och/eller som behandlades farmakologiskt.

Bland de barn och ungdomar vars mödrar rökte under graviditeten var det 2,4 gånger vanligare med ADHD. Uppgifter om rökning baseras helt på vad mödrarna själva rapporterat. Det visa-

de sig också att barn och ungdomar med högre serumnivåer av bly oftare hade ADHD än barn med lägre nivåer. Bland de barn i den övre tredjedelen av gruppen med högst halter av bly i serum var ADHD 2,3 gånger vanligare än bland den tredjedel med lägst halter.

Att både ha en mamma som rökte under graviditeten och tillhöra den tredjedel med högst blyhalt i blodet var korrelerat med 8,1 gånger högre risk för ADHD. Författarna konstaterar att rökning under graviditeten och exponering för bly i barndomen båda är riskfaktorer för ADHD som dessutom tycks verka synergistiskt, då barn som utsätts för båda dessa faktorer tycks löpa särskilt hög risk.

Ur ett folkhälsoperspektiv beräknar forskarna att 38 procent av ADHD-fallen hos 8–15-åriga barn kan hänföras till exponering för rökning och/eller bly. I USA motsvarar det 900 000 fall.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Pediatrics. 2009;124:e1054-63.

Migrän med aura kan öka risken för stroke

Migrän med aura är kopplad till fördubblad risk för ischemisk stroke. Det är ett av de huvudsakliga resultaten av en metaanalys som presenteras i *BMJ*. Studien har utförts av forskare från flera amerikanska och europeiska centra.

Utgångspunkten har varit studier publicerade fram till och med januari 2009. Författarna har identifierat dessa med hjälp av de medicinska databaserna PubMed, Embase och Cochrane. Man har tittat på kopplingen mellan migrän med och utan aura och kardiovaskulär sjukdom samt stroke. Nio studier har inkluderats kring sambandet mellan migrän och ischemisk stroke.

En metaanalys av dessa visar att risken för ischemisk stroke är ungefär fördubblad hos individer med migrän. Riskökningen noterades dock bara för migrän med aura. Värt att notera för övrigt är att riskökningen var särskilt markerad bland kvinnor som åt p-piller, rökare och individer under 45 års ålder. När man undersökte kopplingen mellan migrän och hjärtinfarkt samt migrän

och kardiovaskulärt orsakad död var sambandet inte lika tydligt som mellan migrän och stroke.

Författarna har identifierat åtta studier som behandlar migrän och hjärtinfarkt, och resultatet visar sammantaget att migrän inte kan kopplas till ökad infarktisk. Inte heller när det gäller dödsfall till följd av kardiovaskulära orsaker noterades några statistiskt säkerställda skillnader mellan individer med och utan migrän i de fem studier som författarna identifierat som behandlar detta samband. Vilken roll förekomst av aura spelar när det gäller risken att drabbas av hjärtinfarkt och död till följd av kardiovaskulära orsaker går inte att analysera av den anledningen att det helt enkelt inte fanns tillräckligt med studier kring detta.

BMJ konstaterar på ledarplats att kopplingen mellan migrän och ischemisk stroke är så pass kraftig att individer med migrän bör behandlas intensivt avseende andra riskfaktorer för stroke. Att migrän skulle kunna vara kopplad

Leptin tycks minska alzheimerrisken

Höga nivåer av hormonet leptin, som syntetiseras i fettväv och som påverkar hunger och mättnad, kopplas till sänkt risk för alzheimer i en amerikansk prospektiv studie som presenteras i tidskriften *JAMA*.

Författarna har följt 785 deltagare med en genomsnittsalder på 79 år. Ingen av dem led av demens då studien påbörjades. Deltagarna har genomgått löpande utvärderingar avseende bla alzheimer. En mindre grupp, 198 individer, har därtill följts med MR-undersökningar av hjärnan. I dessa tittade man på två parametrar: total cerebral volym och volym av temporalhornen. Under de i genomsnitt åtta år som deltagarna följdes drabbades 111 av demens, och av dessa drabbades 89 av alzheimer.

Det visade sig att individer som hade höga nivåer av leptin i serum i samband med att studien påbörjades i mindre utsträckning drabbades av alzheimer. Ser man på den fjärdedel med högsta nivåer av leptin i plasma drabbades 6 procent av alzheimer under uppföljningsperioden. Det ska jämföras med 25 procent för fjärdedelen med lägsta leptinnivåer.

Ett liknande mönster noterades vid MR-undersökningarna, där höga halter av leptin var korrelerat med hög cerebral total volym och hög temporalhornsvolym. Sambandet mellan temporalhornens volym och leptinhalten i serum var dock inte statistiskt signifikant.

Sammantaget skulle leptin således kunna utgöra en markör för minskad risk för alzheimer, men resultaten måste först verifieras. En intressant aspekt i sammanhanget är att övervikt i medelåldern tidigare kopplats samman med ökad risk för alzheimer.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

JAMA. 2009;302(23):2565-72.

till stroke och strukturella skador i hjärnan är ingen ny tes. En isländsk studie presenterad i *JAMA* och refererad i *Läkartidningen* nr 36/2009 visade att lesioner i cerebellum var vanligare hos kvinnor med migrän och aura än hos jämnåriga kvinnor utan migrän.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

BMJ. 2009;339:b3914.