

Effekten av antidepressiva beror på depressionens svårighetsgrad

Effekten av antidepressiv medicinering beror på depressionens svårighetsgrad. Det visar en metaanalys som presenteras i JAMA.

Författarna har gjort en genomgång av studier inom fältet och identifierat sex randomiserade placebokontrollerade studier från perioden 1980–2009 i vilka man jämfört effekten av antidepressiv medicinering med placebo hos vuxna. Totalt omfattar dessa sex studier 718 individer. Depressionens svårighetsgrad har i samtliga studier graderats utifrån skalan Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Enligt denna är en poäng mellan 8 och 13 att betrakta som lindrig depression, 14–18 är moderat (moderate) depression och 19–22 svår depression. Poäng över 23 betraktas som mycket svår depression. Farmakologisk behandling omfattar både tri-cykliska medel och SSRI-preparat.

Resultaten visar sammantaget att den antidepressiva effekten av medicineringen beror på depressionens grad. För individer med mycket svår depression står det utom tvivel att behandlingen gav effekt. Men när man tittar på indivi-



Foto: SPL/IBL

Det krävs en svår depression med omfattande symtomatologi för att antidepressiva läkemedel ska ha ordentlig effekt.

der med lindrig eller moderat depression var effekten mycket begränsad. Den anges av författarna som »icke-existerande« eller »minimal« i denna grupp av depressionspatienter. Att det finns en korrelation mellan depressionens svårighet och effekten av medicinering

är ingen nyhet; vad den aktuella studien visar är dock att nivån på depressionen måste vara relativt djup för att medicinering ska ge effekt.

Författarna skriver att de förvånas av att det krävs en relativt allvarlig depression med omfattande symtomatologi för att man ska kunna notera en ordentlig effekt av farmakologisk behandling.

Många läkare, politiska beslutsfattare, journalister och allmänheten känner inte till att de studier som gjorts av effekten av antidepressiva läkemedel ofta har gjorts på människor med svåra depressiva besvär. I den allmänna debatten och inte minst i läkemedelsbolagens marknadsföring framgår inte detta. I stället framställs preparaten som att de kan ha mycket god effekt även vid lindriga depressioner, och läkemedlen har i mindre seriösa sammanhang inte sällan benämnts som »lyckopiller«.

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

Fournier J. JAMA. 2010;303(1):47-53.

Metodvalet viktigt vid operation av malignt anorektalt melanom

autoreferat. Malignt melanom förekommer inte enbart i hudkostymen utan även i vissa slemhinnor. Primärt anorektalt malignt melanom, som beskrevs första gången 1857 av Moore, är sällsynt, och incidensen anges till 1–2/10⁶ i västvärlden. Litteraturen består till stor del av fallserier, och evidensbasen rörande behandling är smal. Prognosen är dålig med en rapporterad femårsöverlevnad på 0–25 procent, och det diskuteras om patienterna behandlas bäst med abdominoperineal rektumresektion (APR) eller lokal excision.

I en nyligen publicerad artikel redovisas behandlingsresultat avseende primärt anorektalt malignt melanom under 40 år i Sverige. Mellan åren 1960 och 1999 registrerades 251 patienter (150 kvinnor) med biopsiverifierat anorektalt melanom i Cancerregistret. Journaldata i någon form kunde fås fram för 229 (91 procent) av dessa patienter. Medianålder vid diagnos var 73 år (37–92), och

vanligaste debutsymtom var blod i avföringen. Femårsöverlevnaden i hela patientgruppen var 13,6 procent, men studien fokuserades på patienter som opererats med antingen lokal excision (86) eller APR (66). Ingen signifikant överlevnadsskillnad kunde ses mellan grupperna.

Men när man i stället jämförde patienter som opererats radikalt med dem som opererats icke-radikalt oavsett operationsmetod framkom, som väntat, en klar överlevnadsfördel för de radikaloopererade. Sannolikheten att bli radikaloopererad var större om man genomgick APR, men om radikalitet kunde uppnås med lokal excision var överlevnaden signifikant bättre än om detta uppnåtts med APR. I en multivariatanalys avseende överlevnad framkom radikaloperation och tumörstadium som signifikanta variabler.

Tack vare Cancerregistret och väl fungerande journalarkiv i Sverige kun-

»I en nyligen publicerad artikel redovisas behandlingsresultat avseende primärt anorektalt malignt melanom under 40 år i Sverige.«

de denna analys av en, i sammanhanget, mycket stor populationsbaserad patientserie genomföras. Resultaten visar att operationsmetod inte bör väljas dogmatiskt utan efter patientens förutsättningar och tumörens utbredning, där målet givetvis ska vara radikal operation. Prospektiv datainsamling och implementering av vårdprogram skulle sannolikt underlätta om sällsynta tumörer som anorektalt melanom centraliserades ytterligare.

Per J Nilsson
överläkare, Gastrocentrum kirurgi,
Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Nilsson PJ, et al. Br J Surg. 2010;97:98-103.

Modern teknik kan förbättra mammografin

avhandling. Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i västvärlden. Även om lungcancer nyligen tog över som den vanligaste orsaken till cancerdöd avlider fortfarande 3 procent av alla kvinnor i bröstcancer.

Screening med mammografi är i dag det mest effektiva sättet att diagnostisera bröstcancer innan den har metastaserat och radikal behandling fortfarande är möjlig. På grund av det stora antalet undersökningar är det dock viktigt att stråldosen hålls låg för att undvika att tumörer induceras. Samtidigt ställs stora krav på bildkvalitet vad gäller såväl signal-till-brus-förhållande som upplösning. Sammantaget gör detta mammografi till en av de tekniskt mest krävande medicinska utbildningsmetoderna och en modalitet med stor teknisk utvecklingspotential.

Avhandlingen behandlar två sätt att utnyttja röntgenstrålningens energispektrum, motsvarande färgen på strålningen, för att förbättra bildkvaliteten och minska stråldosen vid mammografi: dels energifiltrering av infallande strålning för att optimera signal-till-brus-förhållandet i bilden, dvs att bara belysa med »rätt« färg, dels energikänslig avbildning för att ta till vara informationen i strålning som redan passerat objektet, dvs »färgavbildning«. Teoretiska modeller och fantommätningar ligger till grund för studierna. Arbetet har gjorts i samarbete med det EU-finansierade HighReX-projektet och Sectra Mamea AB.

Det finns en optimal röntgenenergi för att minimera stråldosen till ett givet objekt, men det är tekniskt svårt att effektivt filtrera röntgenstrålning, och dagens teknik liknar den som användes redan i början av förra seklet. Jag har i stället använt kromatiska röntgenlinser, som relativt selektivt väljer ut optimal energi, och visar att stråldosen kan reduceras med 20 procent jämfört med konventionella metoder vid samma upplösning och exponeringstid. Ett par tekniska problem återstår, och tekniken befinner sig fortfarande en bit från klinisk implementering.

En annan tillämpning av röntgenlinser, som i princip är tekniskt möjlig redan i dag, är att koncentrera strålningen i objektet och höja upplösningen med 50 procent vid samma exponeringstid och

dos. De tekniskt mest avancerade röntgendetektorer som används kliniskt i dag är fotonräknande, dvs tillräckligt snabba för att detektera och mäta energin i varje enstaka röntgenkvantum. Jag har använt en sådan detektor för energikänslig avbildning och visar att kontrasten av bakgrundsavvärd, sk anatomiskt brus, kan minskas kraftigt.

Anatomiskt brus är ofta den dominerande brusfaktorn vid mammografi. Stora tumörers synbarhet är därför omkring 50 procent högre i den energiupplösta bilden, som dessutom tas vid sidan av den konventionella screeningbilden utan extra stråldos. Med jodkontrast är bilden hela 2–8 gånger bättre, och energiupplöst röntgenavbildning är ett tänkbart alternativ till MR för diagnostisk mammografi. Anatomiskt brus bör inkluderas i optimeringsprocessen av mammografi, och detta kan leda till justering av optimal röntgenenergi och till kontraintuitiva resultat såsom att bildkvaliteten inte ökar med dosen.

Sammanfattningsvis visar avhandlingen på stora förbättringsmöjligheter med modern teknik samt att vedertagna metoder för bildoptimering är delvis otillräckliga. Slutsatserna är intressanta för medicinska fysiker men även för den kliniskt arbetande radiologen.

Erik Fredenberg
Medicinsk bildfysik,
Kungliga Tekniska högskolan,
Stockholm

Fredenberg F. Spectral mammography with X-ray optics and a photon-counting detector. Stockholm: Kungliga Tekniska högskolan; 2009.



Både bildkvaliteten och signal-till-brus-förhållandet i mammografibilden kan förbättras samtidigt som stråldosen hålls låg.

Foto: AJ Photo/SPL/IBL



D-vitamin genom kosten är det som har studerats.

Foto: Colourbox

Samband mellan D-vitamin och kolorektal cancer

Kan D-vitamin skydda mot kolorektal cancer? Det hävdas i en artikel publicerad i tidskriften BMJ. Studien omfattar drygt 520 000 deltagare från tio europeiska länder, däribland Sverige. Deltagarna lämnade blodprov och svarade på frågor kring bla kosthållning och livsstil under perioden 1992–1998. Av deltagarna drabbades 1248 senare av kolorektal cancer, och författarna har tittat närmare på de cancerdrabbade och jämfört dessa med 1248 matchande kontroller som inte drabbats av cancer.

Man har identifierat ett samband mellan höga nivåer av vitamin D (25-hydroxi-vitamin-D, 25-[OH]D) i blodet före cancerdiagnos och låg risk för cancer. Tittar man på den femtedel av deltagarna med högst D-vitaminivåer noteras att risken för kolorektal cancer var 40 procent lägre än i den femtedel av gruppen som hade lägst nivåer.

Vid sidan av att jämföra grupperna med högst och lägst nivåer tittade man också på redan fastställda gränser vad gäller D-vitamin i blodet. Det visade sig då att koncentrationer på 50–75 nmol/l var korrelerade med lägre risk för kolorektal cancer än lägre D-vitaminivåer. Dock var nivåer över 75 nmol/l inte korrelerade med lägre risk än nivåer mellan 50 och 75 nmol/l. Resultaten gäller för både män och kvinnor och påverkas inte av årstid, dvs när på året D-vitaminprovet togs.

Det gäller dock att få i sig D-vitamin genom kosten; att ta det som tillskott var inte korrelerat med minskad risk för kolorektal cancer. Författarna vill inte sträcka sig till att ge allmänna rekommendationer om att man bör öka sitt intag av D-vitaminrika produkter då detta skulle kunna ha andra biverkningar. I stället efterfrågar forskarna fler studier inom fältet.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Jenab M. BMJ. 2010. doi:10.1136/bmj.b5500

Kolesterolsynteshämmare – framtida kandidat för immunterapi mot cancer

autoreferat. Cancertumörer har flera strategier för att undkomma kroppens immunförsvar och skapa en fördelaktig miljö för okontrollerad tillväxt. I en studie har vi genom flera olika in vivo- och in vitro-försök visat hur tumörceller producerar kolesterolmetaboliter, som hämmar kroppens immunförsvar.

Vi har visat att många tumörtyper producerar oxisteroler (kolesterolmetaboliter) som aktiverar oxisterolreceptorn α (LXR α) i dendritiska celler. LXR α är en transkriptionsfaktor som reglerar uttryck av målgener, vilket i sin tur leder till lägre nivåer av kemokinreceptorn CCR7. CCR7 är viktig för att de dendritiska cellerna ska kunna migrera till lymfkörtlarna, där de aktiverar det övriga immunförsvaret. Låga nivåer av CCR7 får dramatiska konsekvenser eftersom detta leder till att immunförsvaret försvagas.

Vidare har vi visat att möss som överuttrycker sulfuryltransferaset SULT-2B1b, ett enzym som inaktiverar oxisteroler och därmed LXR α -receptorn, får reducerad tillväxt av implanterade tu-

mörer. I dessa möss har dendritcellernas CCR7-nivå återställts, och därmed sker en ökad migration av dendritiska celler till lymfkörtlarna. En blockering av kolesterolsyntesen och därmed bildningen av oxisteroler gav reducerad tillväxt av tumörer. När immunceller från möss med LXR α -genen borttagen (knockoutmöss) transplanterades till möss som hade de egna immuncellerna inaktiverade reducerades tillväxten av tumörer jämfört med förhållandet hos möss som tillfördes immunceller med intakt LXR α -gen.

Våra experiment visar tydligt att LXR α spelar en viktig roll för kontrollen av tumörutveckling genom att denna receptor styr uttrycket av CCR7 i immunceller. Denna upptäckt antyder att ämnen som hämmar produktionen av oxisteroler eller på annat sätt inaktiverar LXR α kan vara kandidater för immunterapi mot cancer. Vår studie öppnar således för nya möjligheter att förbättra eller utveckla behandlingar mot tumörsjukdomar.

Det blir nu än viktigare att i detalj undersöka kolesterolets och LXR α :s roll

inom cancerbiologin. Framtida studier måste identifiera vilka specifika kolesterolmetaboliter som tumörerna producerar och kartlägga vilka av dessa som i sin tur aktiverar LXR α .

Det finns ytterligare en LXR-gen, LXR β , som för övrigt upptäcktes i vårt laboratorium, och det blir nu mycket intressant att undersöka hur tillväxten av tumörer i möss kontrolleras när LXR β -genen är borttagen i dendritiska celler (och även i möss där båda generna saknas, sk LXR α -LXR β -dubbelknockoutmöss). Om dessa försök tydligt visar att även LXR β påverkar tillväxten av tumörer så styrker detta möjligheten att pröva kolesterolsynteshämmare vid tumörbehandling.

Knut R Steffensen
fil dr

Jan-Åke Gustafsson
med dr, fil dr;

båda institutionen för
biovetenskaper och näringslära,
Karolinska institutet, Stockholm

Villablanca EJ, et al. Nat Med. 2010;16(1):98-105.

Kopplingen mellan migrän och ljusstimulering kartlagd

Att starkt ljus kan förvärra symtomen vid migrän är välkänt. Nu har en grupp forskare identifierat en anatomisk grund genom vilken ljus och smärta kan kopplas ihop. Rönen presenteras i tidskriften Nature Neuroscience.

Studien bygger på 20 blinda individer med migrän. Av dessa var sex helt blinda. De hade ingen aktivitet i nervus opticus och kunde inte uppfatta ljus eller mörker över huvudet. Övriga 14 kunde uppfatta ljus och mörker men inte bilder. Författarna har testat känsligheten för ljus vad gäller migränsymtom, och det visade sig att starkt ljus förvärrade huvudvärken hos de individer som kunde uppfatta ljus och mörker. Hos individerna som inte kunde uppfatta ljus och mörker påverkades däremot migränsymtomen inte av ljus.

Slutsatsen som forskarna dragit av detta är att en viss aktivitet i nervus opticus tycks vara nödvändig för fotofobi vid migrän. Utifrån den konklusionen har författarna därefter tagit analysen

ytterligare ett steg när man tittat på rätor och mödosamt kartlagt vilka grupper av celler i hjärnan som aktiveras vid ljusstimulering.

Genom försöken har man identifierat en grupp neuron i posteriora talamus som aktiveras vid ljusstimulering. Aktiveringen av dessa celler i talamus sker via ljuskänsliga celler i retina, sk retina ganglieceller (RGC). Neuronen i retina aktiveras av ljus och förmedlar, via nervus opticus, främst information om just ljus och mörker och inte information om bilder. Det aktuella området i posteriora talamus har sedan förbindelser med delar av primära somatosensoriska kortex som är centrala för uppfattningen av smärta.

Det innebär således att man har identifierat en anatomisk och fysiologisk basis för en koppling mellan ljusstimulering och smärta. En intressant observation i sammanhanget är att de identifierade neuronerna i talamus aktiverades omedelbart vid ljusstimulering. Där emot klingade inte aktiviteten av direkt



Foto: SPL/IBL

En grupp neuron i posteriora talamus aktiveras av ljus, och detta område har i sin tur förbindelse med smärtcentrum i kortex.

efter att ljusstimuleringen upphört, det tog i stället ett par minuter innan så skedde. Detta skulle kunna förklara varför många ljuskänsliga migränpatienter upplever förvärrade symtom omedelbart efter att de utsatts för starkt ljus, medan det tar en stund innan symtomen klingar av efter att ljuset släckts.

Anders Hansen
läkare, frilansjournalist

Nosedar R. Nat Neurosci. doi: 10.1038/nn.2475