

# Mekanismerna bakom antidepressiva läkemedel allt bättre kända

**AUTOREFERAT.** Egentlig depression är en av de fyra sjukdomar som orsakar mest ohälsa (räknat som DALY) i världen. Det första läkemedlet med påvisad antidepressiv effekt var imipramin (1958), ett av flera tricykliska antidepressiva. 1969 kunde Arvid Carlsson et al visa att flera tricykliska antidepressiva blockerade neuronala serotonintransportörer (5-HTT) och noradrenalintransportörer hos gnagare. Grunden för den utveckling av serotoninselektiva återupptagshämmande (SSRI) läkemedel som följde var hypotesen att effekten på återupptag av serotonin var den viktigaste.

Jämförande studier av klinisk effekt har dock visat att tricykliska antidepressiva tycks vara effektivare än SSRI [Depress Anxiety. 1998;7(Suppl 1):11-7], varför skillnader i biologisk effekt även kan antas föreligga hos patienter.

Fortfarande år 2012 är ökad kunskap om detta av betydelse för förståelse av patofysiologin vid depression men också för utvecklandet av bättre behandlingsalternativ. Tack vare tekniska landvinningar som positronemissionstomografi (PET) kan effekten av SSRI och tricykliska antidepressiva på 5-HTT och noradrenalintransportörer nu studeras i CNS hos patienter under pågående behandling.

I en aktuell PET-studie med radioliganden [<sup>11</sup>C]MADAM undersökte vi 20 öp-

»... ger denna studie inte stöd för någon kliniskt relevant skillnad i 5-HTT-blockad mellan tricykliska antidepressiva och SSRI.«

penvårdspatienter i remission från egentlig depression under pågående behandling med två tricykliska antidepressiva (klomipramin, amitriptylin; n=5), fyra olika SSRI (citalopram, fluoxetin, sertralin, venlafaxin; n=14) och mirtazapin (n=1). Alla läkemedel utom mirtazapin blockerade 5-HTT (28–86 procent). Det var ingen signifikant skillnad i blockad mellan SSRI och tricykliska antidepressiva. Affiniteten till 5-HTT varierade femfaldigt mellan läkemedlen och var korrelerad med den rekommenderade kliniska dosen för respektive läkemedel (Spearman's  $\rho=0,93$ ;  $P<0,05$ ). Detta kan ses som en validering av resultatens kliniska relevans. Studien konfirmerar att mirtazapin inte utövar någon mätbar blockad av 5-HTT, inte heller i levande människa. Det visar att 5-HTT-blockad inte är nödvändig för klinisk effekt i samma storleksordning som med SSRI.

**Med reservation för** att antalet patienter är relativt litet ger denna studie inte stöd för någon kliniskt relevant skillnad i 5-HTT-blockad mellan tricykliska

antidepressiva och SSRI. Förklaringen till skillnad i klinisk effekt bör alltså sökas på annat håll. Intressant nog har det nyligen visats med PET att både klomipramin på apa [Psychopharmacology. 2011;216:279-86] och nortriptylin på friska försökspersoner [Psychopharmacology (Berl). 2010;210(3):331-6] vid vad som motsvarar en kliniskt relevant dos i medeltal blockerar mellan 40 (nortriptylin) och uppemot 100 procent (klomipramin) av noradrenalintransportörer. Affiniteten till noradrenalintransportörer hos dessa läkemedel skiljer sig från den som påvisats in vitro. Fynden på apa och friska försökspersoner bör nu valideras på patienter.

Man kan vid klinisk dosering av klomipramin hämta stöd i plasmakoncentrationsanalyser av klomipramin och desmetylklomipramin. Detta stöd bör förfinas genom att man på patienter gör PET-studier av sambandet mellan å ena sidan plasmakoncentrationen av klomipramin och desmetylklomipramin och å andra sidan graden av blockad av 5-HTT och noradrenalintransportörer.

**Johan Lundberg**

med dr, överläkare, sektionen för affektiva sjukdomar och ångestsyndrom, Psykiatri sydväst, Stockholms läns sjukvårdsområde

Lundberg J, et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012;16:1-6.

## Multidisciplinär behandling av tinnitus gav bäst effekt

Tinnitus är som bekant ett stort problem för många människor, och det finns få behandlingsstrategier med validerad effekt.

I Lancet presenteras data från en multidisciplinär behandlingsmetod för tinnitus. Studien har gjorts i Holland under perioden 2007–2011. Totalt ingick 492 individer över 18 års ålder, samtliga med tinnitus men friska i övrigt. Deltagarna utreddes och följdes upp av en audiolog. De fick information om tinnitus och erbjöds därefter, om deras tinnitus resulterade i hörselnedsättning, en hörapparat. Om deltagarna så önskade gavs de även en «tinnitus masker», en maskin som ger ifrån sig ett ljud som ska

»slå ut« tinnitustonen som den drabbade upplever. Värt att notera är dock att effekten av tinnitusmaskering är dåligt vetenskapligt validerad.

**Deltagarna lottades** därefter till två grupper: en kontrollgrupp på 247 patienter och en behandlingsgrupp på 245 patienter. De senare fick, vid sidan av nämnda insatser från audiologen, träffa en psykolog och gavs behandling med kognitiv beteendeterapi (KBT). KBT-behandlingen gavs veckovis i grupp och 120 minuter per gång under tolv veckor. Syftet med KBT var att lära patienten att leva med sin tinnitus och att hitta sätt att minska besvären av den. Därtill fick patienter i behandlingsgruppen

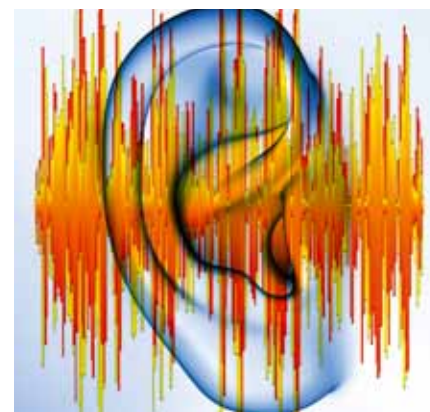


Foto: SPL/IBL

Stöd av bland annat psykolog, sjukgymnast och talpedagog var delar i den multidisciplinära tinnitusterapin.

## Främre korsbandsskada hos fotbollsspelare kan förebyggas

Ett neuromuskulärt uppvärmningsprogram kan förebygga främre korsbandsskada hos unga kvinnliga fotbollsspelare. Det visar en stor svensk studie i BMJ.

Frekvensen av främre korsbandsskador är dubbelt så hög bland kvinnliga fotbollsspelare som bland manliga, och tonårsflickor har särskilt hög risk. Skadan kan leda till lång frånvaro från träning och även till tidiga ledproblem. Det finns därför ett stort intresse av att försöka förebygga dessa skador.

**En svensk studie** randomiserade 230 fotbollsklubbar till att använda antingen ett 15 minuter långt neuromuskulärt uppvärmningsprogram fokuserat på knäkontroll och stabilitet två gånger i veckan eller sitt vanliga träningsprogram. Klubbarna följdes upp i en fotbollssäsong under 2009. Totalt ingick 4 564 kvinnliga spelare i åldern 12–17 år. Primärutfall var incidensen av främre korsbandsskada i de båda grupperna. Sekundärutfall var allvarlig knäskada (>4 veckors frånvaro) och akut knäskada. Följsamhet till programmet registrerades av klubbtränarna och vid oannonserade besök av studiens sjukgymnaster. Om främre korsbandsskada misstänktes remitterades spelaren för diagnostik till en av studiens läkare, som var blindad för vilken studiegrupp spelaren tillhörde.

Totalt fick sju spelare (0,3 procent) i interventionsgruppen och 14 (0,7 procent) i kontrollgruppen en främre kors-

stöd av sjukgymnast och talpedagog. De genomgick också behandling med vad som kallas ljudstimulering, vilket bygger på att patienten under lång tid exponeras för externt brus. Syftet är att därigenom vänja patienten vid symtomen.

**Effekten utvärderades** efter tre, åtta och tolv månader. Primärt effektmått var tre olika skattningsskalor relaterade till tinnitus och livskvalitet. Författarna skattade hälsorelaterad livskvalitet enligt Health utilities index-skalan. Man tittade också på handikapp kopplat till tinnitus enligt Tinnitus handicap inventory-skalan och svårighetsgraden av patientens tinnitus enligt Tinnitus questionnaire-skalan.

Efter tolv månader hade patienterna i behandlingsgruppen bättre resultat på



Ett kort uppvärmningsprogram kunde förebygga korsbandsskada hos unga kvinnliga fotbollsspelare. Foto: Colourbox

bandsskada. MR eller artroskopi utfördes i 20 av dessa 21 fall. I en intention-to-treat-analys resulterade detta i en 64-procentig minskning av primärutfallet i interventionsgruppen (rate ratio 0,36; 95 procenta konfidensintervall 0,15–0,85). Ingen signifikant minskning sågs i sekundärutfallen.

**Författarna konstaterar** att det korta uppvärmningsprogrammet signifikant reducerade förekomsten av främre korsbandsskada och att vidare utvärderingar inklusive kostnadseffektivitet vore av värde.

**Karin Sundström**

läkare, doktorand, Karolinska institutet, Stockholm

Waldén M, et al. BMJ. 2012;344:e3042. doi: 10.1136/bmj.e3042

samtliga skalor än kontrollerna. Det skilde tex 8,1 poäng mellan behandlings- och kontrollgruppen enligt den 156-gradiga Tinnitus questionnaire-skalan och 7,5 poäng enligt den 75-gradiga Tinnitus handicap inventory-skalan.

Skillnaden mellan behandlings- och kontrollgruppen noterades redan efter tre månader men blev större ju längre tiden gick. Författarna skriver därtill att man noterat att den multidisciplinära metoden gav effekt på både svår och lindrig tinnitus.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist andershansen74@hotmail.com

Cima RF, et al. Lancet. 2012;379:1951-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60469-3

## Tarmen källa till celler som producerar insulin

I en amerikansk studie på möss, som presenteras i Nature Genetics, har författarna lyckats påverka neuroendokrina celler i tarmen att bli insulinproducerande celler genom att slå ut en gen. Att inducera celler att ombildas till betaceller som kan producera insulin är ett stort forskningsområde. Hittills har många studier fokuserat kring transplantation av stamceller alternativt ombildning av celler i pankreas eller lever.

**I den aktuella** studien har man i stället tittat på sk progenitorceller i tarmen på möss med diabetes, där de normala betacellerna är utslagna. Progenitorceller har normalt förmåga att utvecklas till flera olika celltyper, däribland celler som producerar peptiden GIP (gastric inhibitory peptide) och transmittorn serotonin. Genom att slå av genen FOXO1 har forskarna fått progenitorcellerna att ombildas till insulinproducerande celler. Detta visar man på både små och fullvuxna möss.

De nybildade insulinproducerande cellerna uttryckte även glukosreceptorer på ytan och svarade adekvat på förhöjt blodsocker genom att utsöndra insulin. Intressant i sammanhanget är att när man slog ut FOXO1 hos pankreas-celler bildades inga insulinproducerande celler. Varför utslagning av FOXO1 i just progenitorcellerna i tarmen resulterar i ombildning återstår att utreda.

Författarna skriver att resultaten var oväntade. De tror att metoden kan vara lättare att lyckas med på människa än om man utgår från embryonala stamceller som induceras att bilda insulinproducerande celler och därefter transplanteras. Dessutom skulle det faktum att cellerna återfinns i tarmen kunna innebära att de skyddas mot ett nytt autoimmunt anfall i likhet med det som från början slog ut betacellerna i pankreas och orsakade sjukdomen. Genen FOXO1 kodar för ett protein med samma namn (Forkhead box protein O1). Proteinet fungerar som transkriptionsfaktor och har visats spela en central roll vid bl glukoneogenes och glukogenolys. Hos människa finns FOXO1-genen på kromosom 13.

**Anders Hansen**

leg läkare, frilansjournalist

Kim SK, et al. Nat Genet. 2012;44:363-4. doi: 10.1038/ng.2226

## Två miljoner cancerfall till följd av infektion

Att infektioner med hepatit B och C, humant papillomvirus (HPV), *Helicobacter pylori* och Epstein-Barr-virus riskerar att leda till olika malignitetsformer är välkänt. Nu har en grupp franska forskare beräknat den globala sjukdomsörskan i cancer till följd av infektion med virus, bakterier och parasiter.

**Undersökningen** presenteras i *Lancet Oncology*. Författarna har tittat på data över incidensen för 27 cancerformer i 184 länder från helåret 2008. Data har inhämtats från en mängd olika källor. Man har dessutom tittat på prevalensen av ett antal olika infektioner som kan leda till cancer. Utifrån detta har forskarna estimerat antalet infektionsorsakade cancerfall. Totalt beräknas att 12,7 miljoner nya cancerfall inträffade världen över under 2008.

Av dessa orsakades två miljoner, vilket motsvarar 16 procent av samtliga cancerfall, av virus, bakterier och parasiter. Majoriteten av de infektionsorsakade maligniteterna uppstod i utvecklingsländer. Exempelvis beräknas att 32,7 procent av alla maligniteter i Afrika söder om Sahara är infektionsorsakade, jämfört med 4,0 procent i Nordamerika och 3,3 procent i Australien.

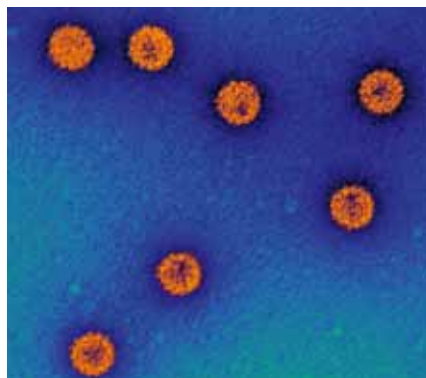


Foto: SPL/IBL

**Humant papillomvirus (HPV) är den patogena som orsakar flest maligniteter i absoluta tal räknat för både män och kvinnor.**

**Hos kvinnor** är det föga förvånande cervixcancer till följd av HPV-viruset som är den vanligaste infektionsorsakade malignitetsformen. Det är också den patogen som orsakar flest maligniteter i absoluta tal räknat för både män och kvinnor, totalt 610 000 fall. Därefter kommer hepatit B och C, som totalt be-

räknas orsaka 600 000 cancerfall. Hos män svarar cancer i lever, mage och kolon totalt för ungefär 80 procent av alla infektionsorsakade maligniteter. Totalt avled 7,5 miljoner människor i cancer under 2008. Av dessa dödsfall beräknas 1,5 miljoner bero på maligniteter till följd av infektion, visar studien vidare.

**Författarna** gör observationen att åtgärder för att förebygga och behandla infektioner, såsom antibiotika, bättre hygien och vaccination, kan komma att ge avsevärd effekt vad gäller den framtida sjukdomsörskan av cancer.

Under förutsättning att det finns vaccin mot bl a HPV och hepatit B bör vaccination vara prioriterad i länder med stor sjukdomsörskan till följd av maligniteter orsakade av dessa virus. Det faktum att författarna vägt samman stora mängder data från olika håll är i sig givetvis en begränsning av studien.

**Anders Hansen**  
leg läkare, frilansjournalist

de Martel C, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-15.  
doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7

## Fakta om demens i låg- och medelinkomstländer

I *Lancet* presenteras en studie kring demens i låg- och medelinkomstländer. Författarna har använt sig av demensutvärderingsinstrumentet 10/66, som utvecklats av organisationen 10/66 Dementia Research Group. Organisationen, vars bas finns vid institutionen för psykiatri vid King's College i London, grundades 1998 med syfte att kartlägga demens i utvecklings- och medelinkomstländer. Namnet syftar på att två tredjedelar (66 procent) av alla demensdrabbade finns i låg- och medelinkomstländer, men bara 10 procent av all populationsbaserad demensforskning sker i dessa länder. Skalan med samma namn har utvecklats för att kunna screena för demens i dessa länder och tar hänsyn till faktorer som låg utbildningsnivå och analfabetism.

**Det rör sig** om ett mycket stort material. Forskarna har intervjuat 12 887 individer över 65 års ålder från Kuba, Dominikanska republiken, Venezuela, Peru, Mexiko och Kina. Deltagarna kommer både från städer och från landsbygd. Av deltagarna var 11 718 inte drabbade av demens då de inkluderades. Tre till fem

år efter inklusionen utvärderades deltagarna för demens med två olika instrument: 10/66-kriterierna och sedvanliga DSM-IV-kriterier. Man lyckades återintervjua och skatta 8 137 av de 11 718 individerna (69 procent) för demens. Totalt omfattar studien 34 718 personår.

**Det visade sig** att demensincidensen (enligt skalan 10/66) uppgick till 18,2–30,4 per 1000 personår beroende på land. Denna nivå är i nivå med vad som brukar anges i västvärlden. Värt att notera är att diagnostik med 10/66-kriterierna gav 1,4–2,7 gånger högre demensincidens än med DSM-IV-kriterierna.

Hög utbildningsnivå samt läs- och skrivkunnetighet hör till faktorer som var kopplade till minskad risk för demens. Detta är förenligt med teorin om att människor med stora kognitiva reserver skyddas mot demens (cognitive reserve hypothesis), en teori som det se-

**»Hög utbildningsnivå samt läs- och skrivkunnetighet hör till faktorer som var kopplade till minskad risk för demens.«**

dan tidigare finns starkt stöd för, både baserat på epidemiologiska data och från en grundläggande neuropatologisk utgångspunkt.

**Studien** visar också att förekomst av demens var kopplad till ökad risk att avlida. Allt annat lika var skillnaderna i mortalitet mellan dementa (då studien påbörjades) och icke-dementa 1,56–5,69 gånger beroende på land. Det är inte sällan komplicerat att analysera incidens och prevalens av demens i låg- och medelinkomstländer. Det är mot bakgrund av detta som man ska se studien, som är en av de största i sitt slag. WHO räknar med att det finns 35,6 miljoner demensdrabbade världen över. År 2030 prognostiserar man att siffran kommer att uppgå till 65,7 miljoner, och år 2050 till 115 miljoner. Ungefär 70 procent av alla demensdrabbade beräknas enligt WHO ha alzheimer.

**Anders Hansen**  
leg läkare, frilansjournalist

Prince M, et al. *Lancet.* Epub 22 maj 2012.  
doi: 10.1016/S0140-6736(12)60399-7