

Ökar SSRI-behandling risken för osteoporos?

? Finns någon dokumentation som styrker påståendet att längre tids användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) skulle kunna leda till ökad risk för osteoporos?

Frågeställaren har sett på text-TV att någon studie rapporterat detta.

MARIANN SONDELL, informationsfarmaceut/**RUNE DAHLQVIST**, överläkare, ELINOR (Umeå), juli 2007
Drugline nr: 23539

I juni 2007 publicerades ett par artiklar rörande SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) och osteoporos. Den ena var en tvärsnittsanalys av data från en prospektiv kohortstudie av bentäthet (bone mineral density, BMD) hos äldre amerikanska män [1]. Studien gällde 5 995 män över 65 år och rapporterade en signifikant lägre bentäthet i höft och ryggrad hos SSRI-användare (n=160), jämfört med dem som inte använde dessa läkemedel (för höft: 0,924 g/cm², 95 procents konfidensintervall: 0,902;0,947 respektive 0,961 g/cm², 95 procents CI: 0,957;0,964).

Ingen signifikant skillnad vad gäller BMD mellan användare av tricykliska antidepressiva (TCA) och dem som inte använde antidepressiva läkemedel framkom. Uppgift om dos och hur länge SSRI använts noterades inte i studien.

I samma tidskrift publicerades en prospektiv kohortstudie på äldre amerikanska kvinnor [2]. Av 7 722 kvinnor använde 198 SSRI, och efter 4,9 år utvär-

derades BMD i höften. Studien visade att benförlusten i höften ökade med signifikant hastighet hos de SSRI-behandlade i jämförelse med användare av TCA, eller kvinnor som inte använde antidepressiva läkemedel (årlig förändring av BMD i SSRI gruppen -0,82 procent [95 procents CI: -1,0; -0,64], i TCA-gruppen -0,47 procent [95 procents CI: -0,68; -0,20], och i kontrollgruppen -0,47 procent [95 procents CI: -0,53; -0,42]).

När kvinnor med ett Geriatric Depression Scale-värde på över 6 utslöts ur analysen, minskade skillnaden mellan SSRI-användare och kontrollgrupp (-0,68 procent [95 procents CI: -0,89; -0,47 procent], -0,43 procent [95 procents CI: -0,48 procent; -0,38 procent]), vilket kan indikera att depressionen eller dess komplikationer till viss del kan påverka bentätheten.

Inga frakturdata presenterades i dessa artiklar.

En kanadensisk studie publicerad i januari 2007 visade liknande resultat [3]. Studien var en prospektiv kohortstudie på 5 008 personer över 50 år, som följdes i fem år för att man skulle studera förekomsten av frakturer. Dagligt intag av SSRI (n=137) hade samband med lägre bentäthet i höften (0,86 vs 0,89 g/cm², en skillnad på fyra procent, 95 procents CI: 1,4; 6,6) och en substantiellt förhöjd risk för minimal traumafraktur (hazard-kvot 2,1, 95 procents CI: 1,3; 3,4) och fall (oddskvot 2,2: 95 procents CI: 1,4; 3,5). En doseffekt av SSRI på frakturincidensen observerades också.

I en dansk fall-kontrollstudie från 2006 [4] rapporterades också ett dos-respons-samband, med större risk för fraktur vid bruk av SSRI (oddskvoten ökade från 1,15, 95 procents CI: 1,11; 1,19 vid mindre än 0,15 DDD/dag till 1,4, 95 procents CI: 1,35; 1,46 för mer än 0,75 DDD/dag). Studien inkluderade 124 655 personer som drabbats av fraktur år 2000, och tre kontroller matchades för varje fall (n=373 962). I studien ingick 14 985 personer som använde SSRI-preparat.

Sammantaget kan man konstatera att studierna indikerar att användningen av SSRI kan ha en klinisk effekt på förekomsten av frakturer, i synnerhet som många äldre lider av depression och det är vanligt att de då får ett SSRI-prepa-

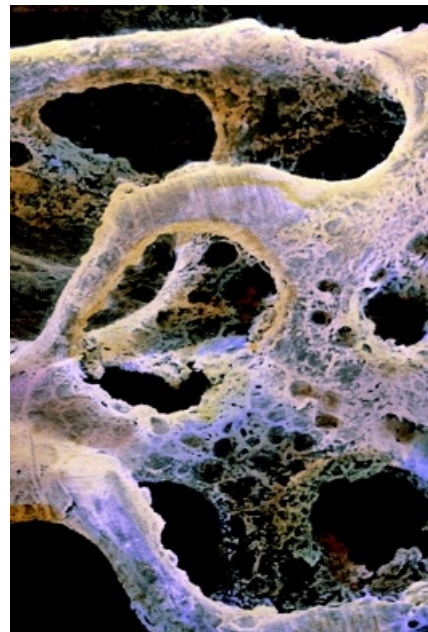


Foto: Science Photo Library/IBL Bildbyrå

rat. Även en liten riskökning kan leda till många frakturer på populationsnivå. Frågan är sedan om det är behandlingen av depressionen eller sjukdomen i sig, som via effekt på aktivitet, rörlighet och vikt, påverkar frakturrisken. För att bestämma hur stor bias, såsom BMI, rökning, aktivitet i dagligt liv samt brister i kognitiv funktion och fysisk funktion, var på sambandet mellan användning av SSRI och höftfraktur, gjorde Schneeweiss och Wang [5] en datastudie. Resultatet pekade på att relationen mellan SSRI-användning och höftfraktur över-skattas i epidemiologiska studier, men att ett signifikant samband kvarstår även efter att man korregerat för bias.

Även en liten riskökning kan leda till många frakturer på populationsnivå. Frågan är sedan om det är behandlingen av depressionen eller sjukdomen i sig, som via effekt på aktivitet, rörlighet och vikt, påverkar frakturrisken. För att bestämma hur stor bias, såsom BMI, rökning, aktivitet i dagligt liv samt brister i kognitiv funktion och fysisk funktion, var på sambandet mellan användning av SSRI och höftfraktur, gjorde Schneeweiss och Wang [5] en datastudie. Resultatet pekade på att relationen mellan SSRI-användning och höftfraktur över-skattas i epidemiologiska studier, men att ett signifikant samband kvarstår även efter att man korregerat för bias.

In vitro-studier har visat att osteoblaster och osteocyter uttrycker receptorer för serotonin samt det transportprotein som transporterar in serotonin i cellerna [6-8]. Hos möss med noll-mutation i genen som kodar för serotonin-transportören har man rapporterat en skeletal fenotyp med minskad benmassa, förändrad uppbyggnad och försämrade mekaniska egenskaper [9]. Den longitudinella lårbenstillväxten var dock inte påverkad, utan förändringen verkar i huvudsak innebära förminskad tvärsnittsytta med förändrad uppbyggnad, det vill säga försämrat kortikalt och trabekulärt benmineralinnehåll. Inga statistiskt olika nivåer av testosteron och PTH kunde noteras hos noll-muterade möss och kontrollgrupp, vilket an-

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentobundna, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu.

nars skulle indikera en indirekt effekt på benbildningen.

Samma studie rapporterade att fyra veckor gamla möss som fick fluoxetin (20 mg/kg dagligen i fyra veckor) fick ett sämre benmineralinnehåll i övre lårbens-, höft- och ryggregionen. Bonnet och medarbetare [10] rapporterade resultat som bekräftade detta. Fyra veckors daglig behandling med fluoxetin i samma dos som i föregående studie, men av tio veckor gamla honmöss, gav upphov till en signifikant minskad benbildning, vilket bland annat påvisades med markörer för benbildning (osteokalcinnivå -56,2 procent, $P > 0,05$, i jämförelse med kontroll). I ingendera av de båda studierna syntes någon skillnad i vikt mellan behandlad grupp och kontroll, vilket talar emot att förändrat näringsupptag skulle påverka benbildningen. Fluoxetinmössen var också mer aktiva i simtest än sin kontrollgrupp och inte immobiliserade.

In vitro-studierna på möss under utveckling har också väckt frågan om huruvida benbildningen hos växande barn påverkas av SSRI [11]. Flera studier i

ämnet behövs, och försiktighet är önskvärdt tills vi vet mera.

Ett antal studier som publicerats de senaste åren signalerar att SSRI har en liten men signifikant negativ effekt på bentätheten, med risk för frakturer. Även en liten ökning av frakturrisken kan inbegripa många personer på populationsnivå, och eftersom SSRI är vanligt förekommande läkemedel mot depression hos äldre, finns det anledning att vara försiktig. Ytterligare studier behövs.

REFERENSER

1. Hancey EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007;167:1246-51.
2. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Blizotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *Arch Intern Med.* 2007;167:1240-45.
3. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188-94.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int.* 2006;17:807-16.
5. Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(6):632-8.
6. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem.* 2001;276(31):28961-8.
7. Blizotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wren KM. Neurotransmitter action in osteoblast: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone.* 2001;29(5):477-86.
8. Blizotes M, Eshleman A, Burt-Pichat B, Zhang XW, Hashimoto J, Wren K, et al. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone.* 2006;39(6):1313-21.
9. Warden SJ, Robling AG, Sanders MS, Blizotes MM, Turner CH. Inhibition of the serotonin (5-Hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005;146(2):685-93.
10. Bonnet N, Bernard P, Beaupied H, Bizot JC, Trovero F, Courteix D, et al. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodelling. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;221:111-8.
11. Weller EB, Weller RA, Kloos AL, Hitchcock S, Kim WJ, Zemel B. Impact of depression and its treatment on the bones of growing children. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(2):94-8.