

Årlig infusion ger färre nya frakturer och minskad dödlighet vid höftfraktur

Frakturer hos äldre är ett ökande folkhälsoproblem med stora sjukvårdsekonomiska konsekvenser. Med ökande ålder ökar både osteoporos och fallbenägenhet. Höftfraktur är en av de allvarligaste effekterna av osteoporos. Samtliga patienter erfordrar operation och sjukhusvård. Andra befintliga sjukdomar försvårar rehabiliteringen. Vid 50 års ålder är risken framöver att få en höftfraktur 23 procent för kvinnor och 11 procent för män [Läkartidningen. 2006;103:2990-2.]. Kostnaden första året efter en höftfraktur har beräknats till 130 000 kronor, och den totala årliga kostnaden i Sverige för samtliga osteoporosrelaterade frakturer har beräknats till 4,6 miljarder kronor [Osteoporos Int. 2006;17(5):637-50]. Patienter med höftfraktur löper 2,5 gånger högre risk att få en ny osteoporosbetingad fraktur [Osteoporos Int. 2003;14:879-83].

Dödligheten är ökad med 15–25 procent året efter en höftfraktur. I dagsläget är det få patienter som efter fraktur bentätthetsmätts och medicinerar med benresorptionshämmande läkemedel [Acta Orthop Scand. 2006;77(1):3-8]. Det är väl känt att bisfosfonater hämmar osteoklasternas benresorption. Bisfosfonatbehandling per os med tabletter dagligen eller på senare tid såsom veckotablett finns sedan flera år tillgängligt.

Zoledronsyra är en potent bisfosfonat, som kan administreras intravenöst en gång årligen. Substansen har i högre doseringar under många år använts för att hindra skelettneobrytning runt metastaser i onkologisk terapi. Tidigare i år publicerades en studie med goda effekter avseende frakturprevention vid postmenopausal osteoporos [1].

Nyligen har i New England Journal of Medicine ytterligare en artikel publicerats [2]. Denna randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studie kunde visa att patienter med höftfraktur som fick årliga infusioner av zoledronsyra fick färre ytterligare frakturer framöver och hade dessutom lägre dödlighet än placebogruppen.

I zoledronsyrgruppen fick 1 065 patienter en 15 minuters infusion med 5 mg zoledronsyra och 1 062 patienter infusion med placebo. Den första infusionen gavs inom 90 dagar från operationstillfället



Behandling med zoledronsyra kan initieras redan vid akutvårdstillfället hos höftfrakturpatienter. Bilden: Trokantär höftfraktur, typisk vid osteoporos.

för höftfrakturen. Infusionerna upprepades var tolfte månad till studiens slut. Samtliga patienter erhöll dagligen tabletter med kalcium och vitamin D. Studien avbröts när statistiskt säkerställt antal patienter hade fått fraktur, varefter koden bröts för att se fördelningen mellan grupperna. Totalt hade då 424 nya frakturer uppträtt hos 231 patienter.

Medianuppföljningstiden var 1,9 år. Majoriteten av patienterna hade då fått två eller tre doser. I zoledronsyrgruppen hade 8,6 procent och i placebogruppen 13,9 procent fått någon ny klinisk fraktur. Detta utgör 35 procent riskreduktion med zoledronsyra ($P=0,001$). Ny klinisk kotfraktur uppkom hos 1,7 procent av de zoledronsyrabehandlade och hos 3,8 procent av placebopatienterna ($P=0,02$), och nya icke-kotfrakturer uppkom hos 7,6 respektive 10,7 procent av patienterna ($P=0,03$). I zoledronsyrgruppen avled 9,6 procent och i placebogruppen 13,3 procent; en reduktion på 28 procent i död av alla orsaker i zoledronsyrgruppen ($P=0,01$).

Den vanligaste biverkningen hos dem som fick zoledronsyra var influensaliknande symtom med feber och muskuloskeletal smärta. Inga fall av osteonekros i käke rapporterades, och inga störningseffekter på frakturläkningen noterades. Biverkningar från njurar och kardiovaskulära systemet inkluderande förmaksflimmer och stroke var lika i de två försöksgrupperna. Författarna konklude-

rar att en årlig infusion av zoledronsyra, som startar inom 90 dagar efter operation av en höftfraktur, var associerad med minskning i frekvens av nya kliniska frakturer och förbättrad överlevnad.

Studiens design med avslut efter bestämt antal nya frakturer och preparatets administrationsmöjligheter är unika. Detta är den första randomiserade studien av bisfosfonatbehandling efter höftfraktur. Höftfrakturpatienten utgör en viktig riskgrupp för ytterligare frakturer. Dessa patienter är också äldre med en medelålder i Sverige på 82 år. De har dessutom ofta andra sjukdomar och inte sällan demens. Detta gör att mångårig regelbunden tablettbehandling mot osteoporos kan ha dålig följsamhet.

En årlig poliklinisk infusion vid ett besök garanterar följsamhet. För institutionsvårdade patienter förenklar infusionen behandlingen genom att ersätta regelbunden tablettadministration där man måste tänka på att undvika tidsnärhet till kalciumhaltig föda. Även för yngre osteoporospatienter kan en årlig infusion vara ett föredrag gentemot tablettbehandling, sannolikt ännu mer om man för övrigt uppfattar sig som frisk och inte tar någon regelbunden medicinering. Zoledronsyrabehandlingens effekt att minska nya frakturer kan också ha medfört en minskad risk för dödlighet, men mortalitetsminskningen är förhållandevis stor och ytterligare studier behövs för att förstå effekten mer fullständigt, vilket författarna också påpekar.

Sammanfattningsvis har denna studie påvisat en ny terapeutisk möjlighet att med bättre följsamhet och färre administrationstillfällen motverka ytterligare frakturer hos den högriskgrupp som den äldre höftfrakturpatienten tillhör. Behandlingen med zoledronsyra kan initieras redan vid akutvårdstillfället och behövs upprepas polikliniskt endast en gång årligen.

Karl-Göran Thorngren
professor, överläkare, ortopediska kliniken,
Universitetssjukhuset i Lund

1. Black DM, et al; Horizon Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356:1809-22.

2. Lyles KW, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med. 2007;357:1799-809.

Män får oftare defibrillator

JAMA En omfattande amerikansk studie presenterad i tidskriften JAMA visar på stora könsskillnader när det gäller vilka patienter som får en defibrillator (implantable cardioverter defibrillator, ICD) inopererad. Forskarna har tittat på i vilken utsträckning just kön påverkar om patienter som primär- eller sekundärprevention får en defibrillator för att förhindra plötslig död på grund av hjärtstillestånd.

Patienterna, totalt över 200 000 till antalet, var samtliga över 65 års ålder och ingick alla i Medicare-systemet (ett amerikanskt offentligt finansierat sjukförsäkringssystem). Studien omfattar tidsperioden 1991–2005. Primärpreventionspatienterna (drygt 130 000) hade diagnostiserats med hjärtinfarkt eller kardiomyopati men hade inte tidigare haft ventrikeltakykardi eller asystoli. Sekundärpreventionspatienterna (nästan 100 000) hade tidigare haft hjärtstillestånd eller ventrikeltakykardi.

Det visade sig att det var betydligt vanligare att män fick en defibrillator inopererad än att kvinnor fick det i såväl primär- som sekundärpreventionsgruppen. Bland patienterna i primärpreventionsgruppen gavs en defibrillator till i genomsnitt 32,3 per 1 000 män jämfört med 8,6 per 1 000 kvinnor – enligt multivariat analys drygt tre gånger vanligare att män fick en defibrillator. I sekundärpreventionsgruppen var det 2,4 gånger vanligare att män fick en defibrillator.

Medicare-systemet har under de gångna 15 åren kommit att bli mer generöst när det gäller att ge individer tillgång till defibrillator i takt med att forskningsläget förbättrats och fördelarna i form av överlevnad hos patienter med defibrillator verifierats. Trots det kvarstår stora könsskillnader, konstaterar författarna besviket. Skillnader mellan könen avseende typ av hjärtsjukdom eller arytm skulle kunna vara ett medicinskt bidragande skäl till könsskillnaderna vad gäller vilka som får defibrillator men kan knappast förklara hela skillnaden, skriver författarna vidare.

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

JAMA. 2007;298:1517-24.

Fred ökar risken för HIV-spridning

Väpnade konflikter och HIV/aids har de senaste decennierna lagt ytterligare stenar på de bördor som tynger Afrika söder om Sahara. Antalet krigförande stater fördubblades under perioden 1989–2000, och man har talat om ett »konfliktbälte« från Afrikas horn till Angola. Kongo-Kinshasa har lamslagits av världens mest förödande konflikt sedan andra världskriget, den enda multinationella konflikten i regionen. Upp till fyra miljoner människor beräknas ha dödats inför en mer eller mindre indifferent omvärld. Annars dominerar de inomstatliga konflikterna, och flyktingar inom det egna landet är betydligt vanligare än flyktingar över gränserna.

HIV och väpnade konflikter har ofta analyserats var för sig, medan det finns få publikationer om dynamiken och relationen mellan de båda. Två artiklar har dock under sommaren publicerats i ämnet [1, 2] som delvis vänder upp och ner på tidigare antaganden. I en studie gällande HIV-prevalensen bland fertila kvinnor i Luanda, Angola, kunde vi bekräfta tidigare fynd av betydligt lägre siffror än i omgivande grannländer; knappt 2 procent år 2000 [1]. Angola kunde först 2002 underteckna ett fredsavtal efter nästan 40 år av krig och med en stor del av befolkningen som internflyktingar. Den relativt sett låga HIV-prevalensen var alltså en utmaning mot den gängse teorin, som bl a utgick från HIV-explosionen efter folkmordet i Rwanda. Väpnade konflikter förutsattes leda till moralisk upplösning, som tillsammans med fattigdom, flyktingläger och social utsatthet ledde till ökat sexuellt våld, kommersiellt sex och förutsättningar för snabb HIV-spridning.

För att studera förhållandet mellan krig och HIV-prevalens i de 37 afrikanska länderna söder om Sahara har vi matchat data från UNAIDS med uppgifter från institutionen för freds- och konfliktforskning vid Uppsala universitet [1]. Man använder sig av en skala för att skatta nivån av väpnade konflikter: fred = 0; mindre konflikter (<25 döda per år) = 1; mellanstore konflikter (25–1 000 döda per år) = 2; krig (>1 000 döda per år) = 3. Vi adderade dessa konfliktfaktorer (Armed Conflict Factor, ACF) för vart och ett av länderna under perioden 1991–2000 och jämförde dessa med HIV-seropositivitet bland gravida kvinnor. Länder med fred hade en HIV-prevalens på i medeltal 18,6 procent, medan motsvarande siffra var 8,3 procent för länder med ACF 1–9

och 7,8 procent med länder med ACF >10, en statistiskt signifikant negativ relation mellan grad av väpnad konflikt och HIV-prevalens.

Spiegel och medarbetare har efter en grundlig epidemiologisk genomgång av artiklar från sju krigsdrabbade länder söder om Sahara kommit till en liknande slutsats [2]. Förutom att man ifrågasätter tidigare slutsatser från Rwanda finner man inget stöd för hypotesen att HIV-prevalensen skulle öka under en militär konflikt eller vara relaterad till ökat sexuellt våld. Vidare visar man att de flesta flyktingläger har lägre HIV-prevalens än den omgivande befolkningen.

Man får alltså tänka i andra banor än tidigare. Väpnade konflikter innebär minskad rörlighet i befolkningen och utgör ett hinder för det civila livets transporter och kommers, vilket ger en dämpande inverkan på spridningen av HIV. Varje konflikt äger rum i en unik situation, vilket gör att det är svårt att generalisera. HIV-prevalensen beror på ett svåröverblickbart antal faktorer och deras samspel. Dock talar dessa båda artiklar för att sambandet mellan krig och HIV-spridning sannolikt är det motsatta till vad som tidigare hävdats.

Situationen i Moçambique indikerar samtidigt en annan period av sårbarhet. Efter freden 1992 har HIV-prevalensen ökat kraftigt i landet. Risken är uppenbar att detta nu skall upprepas i Angola med dess nyvunna fred och med återvändande flyktingar och soldater som börjar återgå till ett normalt socialt liv. Det är därför av största vikt att man nu påbörjar den upplysning och de preventiva åtgärder som försumrats under den långa krigsperioden.

Roland T Strand
överläkare, kvinnokliniken,
Mälarsjukhuset, Eskilstuna

1. Strand RT, et al. Unexpected low prevalence of HIV among fertile women in Luanda, Angola. Does war prevent the spread of HIV? Int J STD AIDS. 2007;18:467-71.

2. Spiegel PB, et al. Prevalence of HIV infection in conflict-affected and displaced people in seven sub-Saharan African countries: a systematic review. Lancet. 2007;369:2187-95.

»Väpnade konflikter innebär minskad rörlighet i befolkningen och utgör ett hinder för det civila livets transporter och kommers, vilket ger en dämpande inverkan på spridningen av HIV.«

Laserbehandling av akut hjärninfarkt – lovande behandlingsmetod

Många läkemedel för behandling av akut hjärninfarkt har aldrig nått målet på grund av antingen för dålig effekt eller allvarliga biverkningar [1]. Ett av få undantag är trombolysbehandling, men bara 3–4 procent av alla strokepatienter får detta [2]. Laserbehandling har många användningsområden, där det mest kända är behandling av diabetesretinopati. Experimentella djurstudier med låg-energilaser på försöksdjur med inducerad hjärninfarkt har visat lovande resultat [3].

Vi har deltagit i den första randomiserade multicenterstudien på patienter med akut hjärninfarkt tillsammans med centra från Israel och Peru [4] och erhållit intressanta resultat. Studien var dubbelblindad och randomiserad (2:1) och gjord på patienter med akut hjärninfarkt med 7–22 poäng på NIH-stroke-skalan och där 79 patienter fick lågenergetisk, infraröd laser (808 nm) på 20 olika ställen på huvudet (båda sidor oavsett infarktlokalisering) à 2 minuter inom 24 timmar efter insjuknandet. Placebolaser gavs på motsvarande sätt till 41 patienter.

Vid tremånadersuppföljningen hade 60 procent i behandlingsgruppen 0–2 poäng på den modifierade Rankinska-skalan, och i placebogruppen var det 44 procent (P=0,034). En klart positiv förbättring på NIH-skalan hade 70 procent i interventionsgruppen jämfört med 51



Behandling med lågenergetisk infraröd laser på 20 olika ställen på huvudet inom 24 timmar efter insjuknandet gav klart positiv förbättring jämfört med placebobehandling.

procent i kontrollgruppen (P=0,035). Mortaliteten skilde sig inte mellan grupperna: 9 procent i interventionsgruppen och 10 procent i kontrollgruppen. Vi fann inga allvarliga biverkningar, tvärtom fanns en tendens till färre infektioner i interventionsgruppen, 6 procent, jämfört med 19 procent i kontrollgruppen (P=0,059).

En trolig mekanism är att laser med våglängd 808 nm aktiverar cytokrom C-oxidas i mitokondrierna, vilket leder till omvandling av ADP till ATP (adenosin-trifosfat), och det förbättrar energimetabolismen utan syretillförsel. Detta i sin tur räddar kanske delar av hjärnan i randzonen mellan frisk och död vävnad (penumbran).

Resultaten är lovande och behandlingen förefaller säker. En liten nackdel, kanske speciellt för kvinnor, är att håret måste rakas av före behandlingen. Vi stötte dock bara på någon enstaka patient som inte ville delta på grund av detta. Det behövs också en betydligt större studie för att verifiera de positiva resultaten, och en sådan har nyligen påbörjats.

Björn Andersson

överläkare, medicinkliniken, SU/Sahlgrenska, Göteborg

Peter Borenstein

överläkare, medicinkliniken, Skene lasarett

Lennart Welin

överläkare, medicinkliniken, Sjukhuset i Lidköping

1. Sacco RL, et al. Experimental treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2007;369: 331-41.

2. Wahlgren N, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369: 275-82.

3. Oron A, et al. Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits. *Stroke*. 2006;37:2620-4.

4. Lampl Y, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the Neurothera effectiveness and safety trial-1 (NEST-1). *Stroke*. 2007;38:1843-9.

Generikabolag slås samman

Tillverkare av generika, »kopior« på läkemedel där patenten gått ut, slåss på en allt tuffare marknad. Nu slås bolagen samman till globala jättar för att möta den ökade konkurrensen. Det rapporterar tidskriften *Nature*. De senaste åren har ett antal patent för storsäljande läkemedel gått ut, och fler stora patentutgångar kommer att ske under kommande år.

Generikabolagen blir allt mer aggressiva när det gäller att hitta svagheter i existerande patent, och när patenten väl går ut är det inte ovanligt att 15–20 generikaföretag släpper kopior omedelbart. Priserna pressas, och för att bli lönsamma krävs att generikabolagen kan släppa sina läkemedel på fler marknader. Detta har resulterat i en febril uppköpsaktivitet, där bjässar som Teva Pharmaceuti-

cals köper mindre aktörer för att snabbt komma åt nya marknader. Det största generikabolaget i termer av försäljning är just israeliska Teva Pharmaceuticals. Därefter kommer Sandoz, som är läkemedelsbolaget Novartis dotterbolag inom generika, och amerikanska Mylan Laboratories, som under det senaste året växt kraftigt efter flera uppmärksammade uppköp till högt pris.

Utvecklingen belyses av att de fyra största aktörerna nu står för 56 procent av den totala försäljningen av generika i USA. Motsvarande andel för 10 år sedan var 35 procent. Kommer detta att leda till att det om 10–15 år bara finns ett fåtal generikajättar som dominerar totalt?

Nature spekulerar efter diskussioner med branschspecialister över att så kan bli fallet men flaggar samtidigt för att

Flera patentutgångar under kommande år ger en tuff konkurrens om kopiorna. Följden kan bli stora uppköp och att några få bjässar dominerar marknaden.



Foto: SPL/IBL

man tror att det kommer att finnas plats för strikt nischade generikabolag, med fokus på exempelvis onkologi och dermatologi, vid sidan av jättarna. Vad utvecklingen får för långsiktiga effekter på prissättningen av generika återstår emellertid att se.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

Nature. 2007;449:393.