

SSRI ökar risken för osteoporos och frakturer

Osteoporosrelaterade frakturer är ett ökande problem i stora delar av västvärlden inklusive Sverige med ca 70 000 osteoporosrelaterade frakturer per år till en årlig total samhällskostnad om 3 517 miljoner kronor. Studier in vitro och in vivo har visat att remodellering av skelettet kan styras inte bara av hormoner och belastning utan också av signalsubstanser i nervsystemet.

Samtliga tre benceller – osteoblaster, osteoklaster och osteocyter – har funktionella receptorer för serotonin. Serotonininducerad signalering bestäms också av ett cellmembranbundet protein som intracellulärt kan ta upp serotonin och därmed minska serotonininnehållningen. Detta serotonintransporterande protein, som påvisats i både osteoblaster och osteoklast, kan hämmas med serotoninåterupptagshämmare (SSRI). Möss som saknar återupptagsproteinet, liksom möss som behandlats med SSRI, har lägre benmassa och svagare skelett, sannolikt på grund av minskad benbildning.

I en tidigare artikel i Läkartidningen sammanfattades experimentella data som antyder att SSRI kan påverka benremodelleringen och poängterade att det var möjligt att patienter som behandlas med sådana preparat kan ha ökad risk för sekundär osteoporos. Det har nu publicerats data från två stora kliniska studier som visar att behandling med SSRI är associerad med minskad benmassa.

I den ena studien har man mätt benmassa i höftleden vid två tillfällen hos 2 722 postmenopausala kvinnor med i genomsnitt $4,9 \pm 0,6$ års mellanrum och funnit att benmassan minskar statistiskt signifikant (ca 1,5 gånger snabbare; $P < 0,01$)

hos de patienter som behandlats med SSRI ($n=198$). Intressant nog visade det sig att patienter som behandlats med tricykliska antidepressiva läkemedel ($n=160$) inte uppvisade någon skillnad i minskad bentäthet jämfört med de 2 406 kontrollpatienterna. Även när specifika delar i höften som lårbenshals och trokanter analyserades hade de som behandlats med SSRI signifikant snabbare förlust av benmassa. Andra delar av skelettet bentäthetsmättes inte.

Benmassan påverkas av en mängd olika faktorer som kan påverka resultatet av denna typ av studier. En av de viktigaste av sådana störfaktorer (confounders) är indikationen för behandling med SSRI. När de patienter som var mest deprimerade enligt enkätbaserade data (Geriatric Depression Scale) uteslöts kvarstod skillnaden mellan SSRI-behandlade patienter och kontroller, även om skillnaden nu blev mindre. Även i multivariatanalys, när data justerats för en mängd faktorer kända för att kunna påverka benmassa, kvarstod det signifikanta sambandet.

Den andra studien är baserad på en tvärsnittsanalys av data från 5 995 äldre män ($73,7 \pm 5,9$ år i genomsnitt) i USA och ingående i den internationella studien Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). Hos de 160 män som rapporterade att de behandlades med SSRI var benmassan 3,9 procent lägre ($P=0,002$) i höften och 5,9 procent lägre ($P < 0,001$) i ryggraden. Även hos männen kvarstod de signifikanta skillnaderna när data från lårbenshals och trokanter analyserades. Liksom vid den förstnämnda studien kunde inga skillnader påvisas för dem som behandlats med tricykliska antidepressiva ($n=99$) eller med trazodon ($n=52$), och sambanden kvarstod även efter multivariatanalys.

Även om det nu finns starka experimentella och kliniska data som visar att SSRI påverkar benmassan, sannolikt via en direkt effekt på osteoblasternas benbildande förmåga, måste dessa studier konfirmeras med prospektiva studier, som inkluderar inte bara benmätning utan också frakturdata, innan det kan anses fastlagt att SSRI har effekt på benmassan.

Det återstår också att visa om effekten

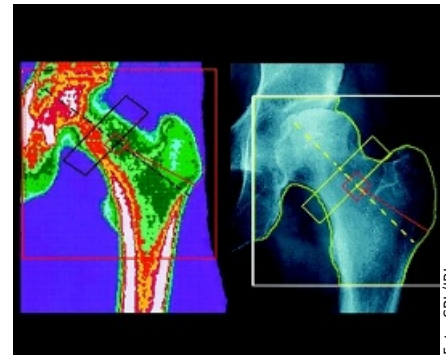


Foto: SPL/IBL

Två stora kliniska studier bekräftar tidigare experimentella data om att SSRI-behandling minskar benmassan signifikant. Bilden visar dock normal benmassa.

är en direkt effekt på bencellerna eller om den medieras av någon annan endo- eller parakrin signalering. Vid det senaste mötet för American Society for Bone and Mineral Research rapporterades att incidental frakturer i MrOS-studien är signifikant associerade med SSRI även när dessa data justerats för en mängd störfaktorer.

Ulf H Lerner

professor, oral cellbiologi,
Umeå universitet

Claes Ohlsson

professor, klinisk farmakologi,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet

Dan Mellström

professor, geriatrik,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet

Diem SJ, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The study of osteoporotic fractures. Arch Intern Med. 2007;167:1240-5.

Haney EM, et al; for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. Arch Intern Med. 2007; 167:1246-51.

Lerner UH. Serotoninåterupptagshämmare misstänks öka risken för osteoporos. Läkartidningen. 2005;102:2746-9.

Haney EM, et al. SSRI use is associated with increased risk of fracture among older men. 29th Annual Meeting. American Society for Bone and Mineral Research, Hawaii, September 2007. Abstract no 1159.

»Liksom vid den förstnämnda studien kunde inga skillnader påvisas för dem som behandlats med tricykliska antidepressiva ($n=99$) eller med trazodon ($n=52$), och sambanden kvarstod även efter multivariatanalys.«

Läsarkommentarer:

www.lakartidningen.se

Läkartidningen

Utmanande saklig

Dålig effekt av antiviral terapi vid Bells pares

Bells pares, perifer pares av facialisnerven av oklar orsak, är ett tillstånd som varje år drabbar 20–30 per 100 000 personer i olika åldrar. Normalt brukar paresen försvinna av sig själv, och ca 70 procent av patienterna tillfrisknar helt. För en mindre del, 20–30 procent, leder Bells pares dock till bestående skador som kan vara handikappande, t ex spasm i ansiktet, nedsatt känsel, nedsatt smak-känsla, dålig/ingen produktion av tårar, eller kosmetiskt störande.

Kortison används i många länder i världen som behandling. Då mycket tyder på att genesen skulle kunna vara viral i en stor andel av fallen och bero på infektion med herpes zoster eller herpes simplex används ibland även antiviral medicinering, som aciklovir, vid sidan av glukokortikoider.

Forskare från Storbritannien har undersökt behandlingsformer vid Bells pares i en studie presenterad i *New England Journal of Medicine*. Närmare 500 patienter som sökte vård för Bells pares senast 72 timmar efter symtomdebut har ingått i studien. Patienterna har lottats till behandling i tio dagar med kortison och/eller aciklovir alternativt placebo. Uppföljning skedde nio månader efter behandling, vid vilken det noterades om patientens besvär gått helt i regress.

Resultaten visar att bland de placebobe-handlade hade besvären gått helt i re-

gress i 85,2 procent av fallen. För de kortisonbehandlade var siffran 96,1 procent, vilket alltså innebär en 11-procentig absolut riskreduktion vid kortisonbehandling jämfört med placebo. Men för gruppen som fått aciklovir var det bara hos 78 procent som besvären helt försvunnit – alltså färre än i placebogruppen. För dem som fick både kortison och aciklovir noterades total symtomfrihet hos 92,7 procent, vilket alltså är en lägre andel än för dem som fick enbart kortison.

Resultaten går stick i stäv med en annan studie, i vilken det visades att antiviral terapi med valaciclovir i kombination med kortison ledde till bättre resultat än bara kortison. I den studien användes valaciclovir och inte aciklovir. *New England Journal of Medicine* skriver på ledarplats att bättre biotillgänglighet hos valaciclovir skulle kunna vara en bidragande orsak till skillnaden i resultat och efterfrågar fler studier på effekten av just valaciclovir vid Bells pares. Tidskriften konstaterar också att den aktuella studien befäster glukokortikoidernas plats i behandlingsarsenalen mot Bells pares.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist
anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2007;357:1598-1607.

N Engl J Med. 2007;357:1653-5.

D-vitamin påverkar inte dödligheten i cancer

D-vitamin har ingen påverkan på dödligheten i cancer, samtliga cancerformer inkluderade. Det nedslående rönet presenteras i *Journal of National Cancer Institute*. Författarna har under 6–12 år följt närmare 17 000 amerikaner, från 17 års ålder och uppåt som inte haft cancer vid studiens början. Totalt omfattar studien drygt 146 000 patientår.

D-vitaminhalten (halten av 25(OH)D) i blodet mättes vid studiens början. 536 studiedeltagare avled till följd av någon cancerform under studiens gång. Det visade sig att det inte fanns någon korrelation mellan D-vitaminhalt i blod vid studiens början och dödlighet i cancer generellt. Dödligheten i koloncancer var dock sänkt för individer med höga nivåer av D-vitamin. Individer som vid studiens början hade halter av 25(OH)D överstigande 80 nmol/l löpte 72 procent lägre risk att avlida i koloncancer än individer med halter understigande 50 nmol/l. Sambandet gällde endast för koloncancer. D-vitamin och cancer har varit ett uppmärksammat ämne under senare tid, bl a har studier presenterats som kopplat D-vitamin till minskad risk att drabbas av bröstcancer. De resultaten lyckades dock den aktuella studien inte upprepa.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

J Natl Cancer Inst. 2007;99:1594-602.

Ny studie bekräftar tidigare fynd av alzheimergen

Den genetiska kunskapen kring varför vissa drabbas av Alzheimers sjukdom är mycket begränsad. En uppmärksam studie presenterad i tidskriften *Nature Genetics* i januari i år (refererad i *Läkartidningen* 9/2007 sidan 663) lyfte fram genen SORL1 (sortilin-related receptor), belägen på kromosom 11, som en möjlig kandidatgen.

Nu bekräftar ännu en studie, publicerad i tidskriften *Neuroreport*, misstankarna kring SORL1. Författarna har utgått från drygt 1 400 individer med Alzheimer. Dessa har analyserats genetiskt med hjälp av Genome Wide Association, en metod för att upptäcka delar av genomet som skiljer sig mellan friska och sjuka. Det visade sig alltså att området inom vilket SORL1 är lokaliserad är ett sådant område hos Alzheimerpatienterna. För-

fattarna betonar att man inte fokuserat på SORL1 utan letat brett i genomet men att genen trots det »dök upp« när man analyserade data. Exakt vilken roll SORL1 har vid sjukdomsutvecklingen av Alzheimer är inte känt, men verkan tros gå genom ett protein vid namn APP. Lite förenklat kan man säga att APP kan klippas ned till kortare peptider vid namn A-beta. Dessa kan i sin tur bilda aggregat som kan påverka cellens funktion.

SORL1 tros kunna binda till APP, något som hindrar att proteinet bryts ned till A-beta-peptider. Mutationer i SORL1-genen som gör att för lite av SORL1-proteinet uttrycks, eller att proteinet inte fungerar som det ska, tros därför kunna leda till ansamling av A-beta-peptider.

De aktuella rönen avser Alzheimer

som drabbar människor sent i livet, som är den klart vanligaste formen av sjukdomen. Vid sidan av SORL1 har även genen ApoE4 kopplats till Alzheimer som drabbar äldre. Till en betydligt mer ovanlig form av Alzheimer som drabbar yngre människor har flera gener redan kopplats; däribland nämnda APP samt generna presenilin 1 och 2, som kodar för två enzymer som klipper ned APP.

I dag beräknas närmare 25 miljoner människor lida av Alzheimer världen över. Siffran befaras öka kraftigt under kommande år i takt med att medellivslängden ökar.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Neuroreport. 2007;18:1761-4.

Klinisk etik utan klinikkontakt

Två amerikanska bioetiker framför i *Archives of Internal Medicine* [1] att patienter som förlorat beslutskapacitet och inte skrivit behandlingsdirektiv utgör ett problem för läkare. Där domstolar, patientombud och kommittéer, enligt författarna, inte ger tillräckligt skydd för beslutsoförmögna tänker man sig att en befolkningsbaserad behandlingsindikator i datoriserad form skulle vara till gagn. Den enskildes behandlingsönskemål skulle man få fram genom inmatning av uppgifter såsom ålder, kön, religion och sjukhistoria. De anger att studier av specialgrupper behövs och nämner där hemlösa, som de funnit uppgifter om önskar en mer kraftfull behandling än andra. Man tänker sig att behandlingsindikatorn kan få tilltagande träffsäkerhet genom forskning.

Ett exempel på tänkt användning ges: En läkare ställs inför valet om han/hon skall intubera en 80-årig dement man som utvecklat respiratorisk insufficiens. Om man saknar kunskap om den sjukas preferenser ska man i behandlingsindikatorn inhämta vad andra med den sjukas karakteristika skulle välja. Om det framkommer att de flesta i hans grupp önskar intubation ska sådan utföras.

Läkare anses kunna göra felaktiga be-

dömningar på grund av tvärsäkerhet och projektion av egna preferenser. Anhörigas bedömningar problematiseras däremot inte i texten, trots att en av artiklarna man refererar till visar att närmaste anhöriga överskattar den sjukas önskan om hjärtåterupplivning [2].

Både i denna artikel och i artiklar i referenslistan rör man sig utanför den kliniska verkligheten. Den här nämnde demente 80-åringen med respiratorisk insufficiens kopplas inte till respirator, för i vården finns kunskap om vad respiratorbehandling innebär och vilka resurser som står till buds. Det är att önska att tid och kontakt tillåter patienter och läkare att ta upp frågor om aktivitetsgrad vid försämring.

Vården går dock inte att jämföra med en butik, där man kan beställa vad som helst. Om idén att bygga upp en databas med uppgifter beträffande specialgruppers aktivitetspreferenser förts fram av läkare hade den med all rätt ansetts vittna om en torftig människosyn. Cynismen i att studera hemlösas vårdpreferenser är påtaglig. Det måste vara ett större problem för en doktor att tvingas använda den skisserade datorrekommendationen än att diskutera i vårdlaget och därefter handlägga enligt god medi-



Medicinetiken har hamnat på avvägar då bioetiker föreslår att en databas ska vägleda läkare rörande beslutsoförmögna patienter.

Foto: SPL/IBL

cinsk praxis. I artikeln »How medicine saved the life of ethics« beskrev filosofen Stephen Toulmin 1986 [3] hur en stelnad filosofisk etik fick nytt liv av medicinens praktiska problem. Nu har medicinetiken, som många hoppades skulle bli en praktisk hjälp i många fall, hamnat på avvägar.

Reet Arnan

f d överläkare i internmedicin, Uppsala

1. Varma S, et al. Medical decision making for patients without surrogates. *Arch Intern Med.* 2007;167:1711-5.
2. Uhlmann RF, et al. Physicians' and spouses' predictions of elderly patients' resuscitation preferences. *J Gerontol.* 1988;43:M115-21.
3. Toulmin S. How medicine saved the life of ethics. In: DeMarco J P, Fox R M, editors. *New directions in ethics: The challenge of applied ethics.* New York: Routledge & Kegan Paul; 1986. p. 265-81.

Träningsvärk minskar inte genom stretchning

I en nyligen utkommen Cochraneöversikt har en metaanalys visat att det saknas bevis för att stretchning hos unga, friska individer skulle vara en bra metod för att förebygga träningsvärk. Resultaten visade också att det inte hade någon betydelse för smärtintensiteten om stretchningen utfördes före eller efter avslutad aktivitet.

Genomgången baserades på studier som alla ansågs uppfylla kriterier för att betraktas som kvalitetsmässigt hållbara. Smärtan mättes genomgående med visuell analog skala (VAS), vilket möjliggjorde en metaanalys med följande evidensvärdering: I nio av de tio studierna genomfördes både interventionen och stretchningen under kontrollerade former i laboratoriemiljö. Positivt med laboratoriemiljön var att man kunde kontrollera stretchningens utförande. Man kan ha invändningar mot det specifika sättet att åstadkomma träningsvärk, som kanske inte är helt överförbart till praktisk verklighet. Den stretchning som används i olika sammanhang sägs



Mer evidens behövs inte, konstaterar Cochrane: Stretchning har ingen effekt på träningsvärk.

Foto: IBL

kunna förebygga bl a skador, minska smärta och öka rörlighet. På 1960- och 1970-talen fanns uppfattningen att muskelsmärta berodde på muskelspasm, och stretchning användes då i tron att man kunde minska och förhindra träningsvärk. Det visade sig vara en felaktig teori.

Senare forskning har visat att extrem förlängning av sarkomererna i muskelfibern kan orsaka smärta/träningsvärk. Om detta är fallet skulle stretchning i syfte att öka antalet sarkomerer i mus-

kelfibern eller åstadkomma en förlängning och anpassning av senstrukturer vara gynnsamt enbart hos personer med mycket strama muskler. Stretchning skulle då behöva upprepas under månader till flera år.

Slutsatsen är att stretchning inte förhindrar eller lindrar träningsvärk. Ytterligare studier för att förstärka evidensen anser författarna inte vara nödvändigt. Det är dock viktigt att påpeka att litteraturgranskningen inte belyser stretchningens betydelse för att förebygga skada, för att utföra rörelser eller för att åstadkomma välbefinnande.

Britta Lindström
docent

Gunnevi Sundelin

professor; båda institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Sjukgymnastik, Umeå universitet

Herbert RD, et al. Stretching to prevent or reduce muscle soreness after exercise [review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD004577.