

Psykofarmaka och Fallrisk

-En kritisk granskning av orsakssamband

Jon Brännström

Institutionen för Samhällsmedicin och Rehabilitering,
Enheten för Geriatrik
Lövångers Hälsocentral
Medicinsk och Geriatrisk Klinik, Skellefteå Lasarett



UMEÅ UNIVERSITET

Jävsförhållanden

Aldrig fått ersättning av något läkemedelsbolag.

Äger inga andelar i något läkemedelsbolag eller i något vårdbolag.

*Ekonomiska bidrag från diverse fonder med geriatrisk profil,
varav inga varit inblandade i mina studier.*

Jag får "en liten present" för dagens föredrag.



UMEÅ UNIVERSITET

Adverse Effects of Psychotropic Drugs in Old Age

Biverkningar av Psykofarmaka hos Äldre

Jon Brännström

Institutionen för Samhällsmedicin och Rehabilitering,
Enheten för Geriatrik



UMEÅ UNIVERSITET

Association Between Antidepressant Drug Use and Hip Fracture in Older People Before and After Treatment Initiation

JAMA Psychiatry (2019)

Brännström J, Lövheim H, Gustafson Y, Nordström P



UMEÅ UNIVERSITET

Depression & Antidepressiva

- Depression, 20%. Vanligt med somatisk samsjuklighet.
- "...the leading cause of global disability." (WHO)
- 17% av 65+, 30% av 85+ använder antidepressiva.
- 3x vid demenssjukdom, 4x vid särskilt boende.



UMEÅ UNIVERSITET

Fallolyckor & Höftfraktur

- Incidensen av fall och frakturer ökar med åldern.
- Höftfraktur livstidsrisk - 23% kvinnor, 11% män
- 30% mortalitet första året
- Förlust av oberoende
- Höga kostnader



UMEÅ UNIVERSITET

Antidepressiva & Fallrisk

- Människor som använder antidepressiva läkemedel drabbas av betydligt fler fallskador än icke-användare.
- Varningar i respekterade forum.

Socialstyrelsen:

"...alla de studerade läkemedelsgrupperna var förenade med en ökad risk för fallskada. Antidepressiva medel och opioider uppvisade den högsta risken."

Läkemedelsverket:

"Biverkningar av SSRI som kan vara extra svåra hos äldre: Fallrisk och benskörhet ökar risken för frakturer."

Beerskriterierna:

"Antidepressants should be avoided in older people with histories of falling unless safer alternatives are not available."



Antidepressiva & Fallrisk

- Associationer mellan antidepressiva läkemedel och fallskador
- Systematisk översikt och metaanalys (Seppala. JAMDA. 2018)
- 104 observationsstudier, 3 RCTs.
- Alla antidepressiva, Odds Ratio 1.7 (95% CI 1.5-1.9)
- Fördubblad risk med SSRI, OR 2.0 (95% CI 1.9-2.2)
- Starkast samband snart efter insättning, svagare senare.
- Inga påvisade orsakssamband (ingen ökad risk i RCTs).



BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-responssamband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband



UMEÅ UNIVERSITET

BRADFORD HILLS KRITERIER

- Styrka
- Samstämmighet/reproducerbarhet
- Dos-respons samband
- Kontrollgrupp
- Biologisk trovärdighet
- Temporalitet/tidsmässigt samband

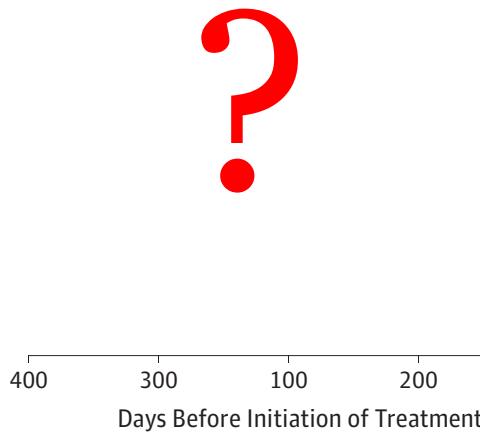


UMEÅ UNIVERSITET

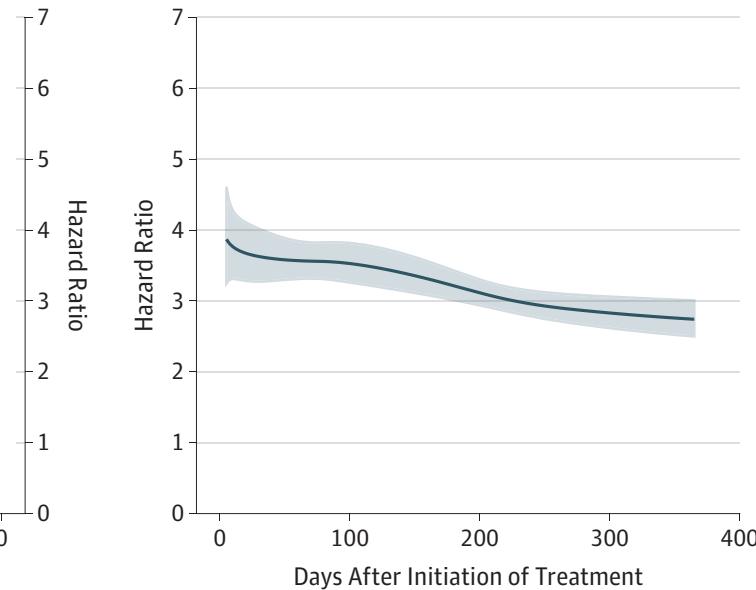
Syfte

Syftet var att studera associationen mellan användningen av antidepressiva och risken för höftfraktur och hur den förändrades över tid, med start ett år innan behandlingen påbörjades.

A Before treatment initiation



B After treatment initiation



UMEÅ UNIVERSITET

Metod

- Matchad cohortstudie, nationell
- Förskrivningsregistret, patientregistret m.fl.
- Läkemedel, diagnoser och socioekonomiska variabler
- Hela Sveriges befolkning 65+



UMEÅ UNIVERSITET

Metod

- 2006-2012
- Exponering: Ny expediering av recept på antidepressivt lkm
- Matchat 1:1 på kön och ålder till icke-användare
- Utfall: Höftfraktur året innan och året
- Flexible parametric models
- Logistiska regressioner i tio tidsintervall



UMEÅ UNIVERSITET

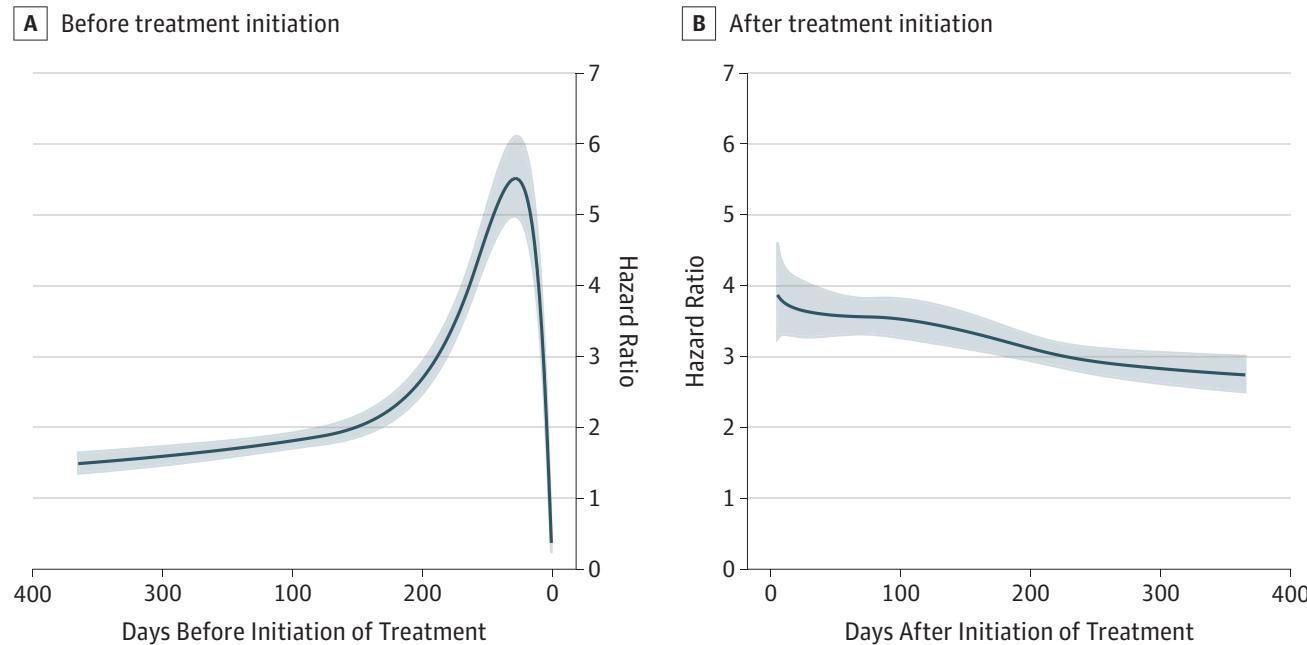
Resultat

- 408,144 personer, 50% påbörjade antidepressiv behandling
- Medelålder 80 år, 63% kvinnor
- 63 % SSRI
- Användare hade fler sjukdomar
- Totalt 18,000 höftfrakturer
- 2.8 % vs 1.1 % höftfrakturer innan behandling (RR 2.6)
- 3.5 % vs 1.3 % höftfrakturer under behandling (RR 2.7)



Resultat

Associations between antidepressant drug treatment initiation and hip fracture, *Paper III*



Flexible parametric survival models for non-proportional hazards for all participants and all antidepressants before (A) and after (B) treatment initiation. Non-users of antidepressants are the reference in the analyses. Conditional analyses were performed using three degrees of freedom and knots at default positions. The grey area represents the 95% confidence interval. Participants who had a hip fracture, died, or stopped filling their prescription were censored from the analysis.



UMEÅ UNIVERSITET

Resultat

Multivariable conditional logistic regression results for associations between antidepressant drug treatment initiation and hip fracture, *Paper III*

Time frame, days	Total (n = 408,144)	Men (n = 150,658)	Women (n = 257,486)	Interaction, P
<i>Before initiation of treatment</i>				
183–365	1.59 (1.46–1.74)	1.87 (1.57–2.22)	1.51 (1.36–1.66)	0.016
92–182	2.20 (1.98–2.45)	2.31 (1.87–2.86)	2.16 (1.91–2.45)	0.258
31–91	4.14 (3.71–4.61)	4.86 (3.91–6.04)	3.90 (3.44–4.42)	0.082
16–30	5.76 (4.73–7.01)	9.38 (6.11–14.40)	4.82 (3.85–6.02)	0.006
1–15	2.27 (1.85–2.78)	2.51 (1.72–3.65)	2.16 (1.70–2.76)	0.442
<i>After initiation of treatment</i>				
1–15	3.36 (2.76–4.09)	6.15 (4.08–9.29)	2.70 (2.15–3.38)	0.015
16–30	3.56 (2.88–4.41)	5.93 (3.67–9.60)	3.09 (2.44–3.91)	0.112
31–91	2.90 (2.59–3.25)	3.20 (2.57–4.00)	2.78 (2.44–3.17)	0.065
92–182	3.20 (2.85–3.58)	3.76 (2.97–4.77)	3.01 (2.65–3.43)	0.028
183–365	2.54 (2.32–2.78)	2.50 (2.08–2.99)	2.56 (2.30–2.84)	0.446

Results presented as Odds Ratio (95 % Confidence Interval); Interaction, sex*antidepressant.



UMEÅ UNIVERSITET

Resultat

Multivariable conditional logistic regression results for associations between antidepressant drug treatment initiation and hip fracture, *Paper III*

Time frame, days	Total (n = 408,144)	Men (n = 150,658)	Women (n = 257,486)	Interaction, P
<i>Before initiation of treatment</i>				
183–365	1.59 (1.46–1.74)	1.87 (1.57–2.22)	1.51 (1.36–1.66)	0.016
92–182	2.20 (1.98–2.45)	2.31 (1.87–2.86)	2.16 (1.91–2.45)	0.258
31–91	4.14 (3.71–4.61)	4.86 (3.91–6.04)	3.90 (3.44–4.42)	0.082
16–30	5.76 (4.73–7.01)	9.38 (6.11–14.40)	4.82 (3.85–6.02)	0.006
1–15	2.27 (1.85–2.78)	2.51 (1.72–3.65)	2.16 (1.70–2.76)	0.442
<i>After initiation of treatment</i>				
1–15	3.36 (2.76–4.09)	6.15 (4.08–9.29)	2.70 (2.15–3.38)	0.015
16–30	3.56 (2.88–4.41)	5.93 (3.67–9.60)	3.09 (2.44–3.91)	0.112
31–91	2.90 (2.59–3.25)	3.20 (2.57–4.00)	2.78 (2.44–3.17)	0.065
92–182	3.20 (2.85–3.58)	3.76 (2.97–4.77)	3.01 (2.65–3.43)	0.028
183–365	2.54 (2.32–2.78)	2.50 (2.08–2.99)	2.56 (2.30–2.84)	0.446

Results presented as Odds Ratio (95 % Confidence Interval); Interaction, sex*antidepressant.



UMEÅ UNIVERSITY

Sammanfattning och tolkning

- Nationell registerstudie med 400,000 65+
- Höftfrakturer året före och efter nyinsättning antidepressiva
- Betydligt fler höftfrakturer bland dem som fick behandling
- Starkast samband innan behandlingsstart
- Talar emot ett orsakssamband
- Risken för höftfraktur och att få lkm stiger parallellt



Antipsychotic Drugs and Hip Fracture: Associations Before and After the Initiation of Treatment

JAMDA (2020)

Brännström J, Lövheim H, Gustafson Y, Nordström P



UMEÅ UNIVERSITET

Bakgrund och Syfte

- Associationer mellan neuroleptika och höftfraktur
- Inga påvisade orsakssamband
- Varningar i respekterade forum
- Samband mellan neuroleptika och höftfraktur året innan, och året efter påbörjad behandling



UMEÅ UNIVERSITET

Metod

- Matchad cohortstudie, nationell
- Förskrivningsregistret, patientregistret m.fl.
- Läkemedel, diagnoser och socioekonomiska variabler
- Hela Sveriges befolkning 65+



UMEÅ UNIVERSITET

Metod

- 2006-2017
- Exponering: Ny expediering av recept på neuroleptika
- Matchat 1:1 på kön och ålder till icke-användare
- Utfall: Höftfraktur året innan och året
- Flexible parametric models
- Logistiska regressioner i tio tidsintervall



UMEÅ UNIVERSITET

Resultat

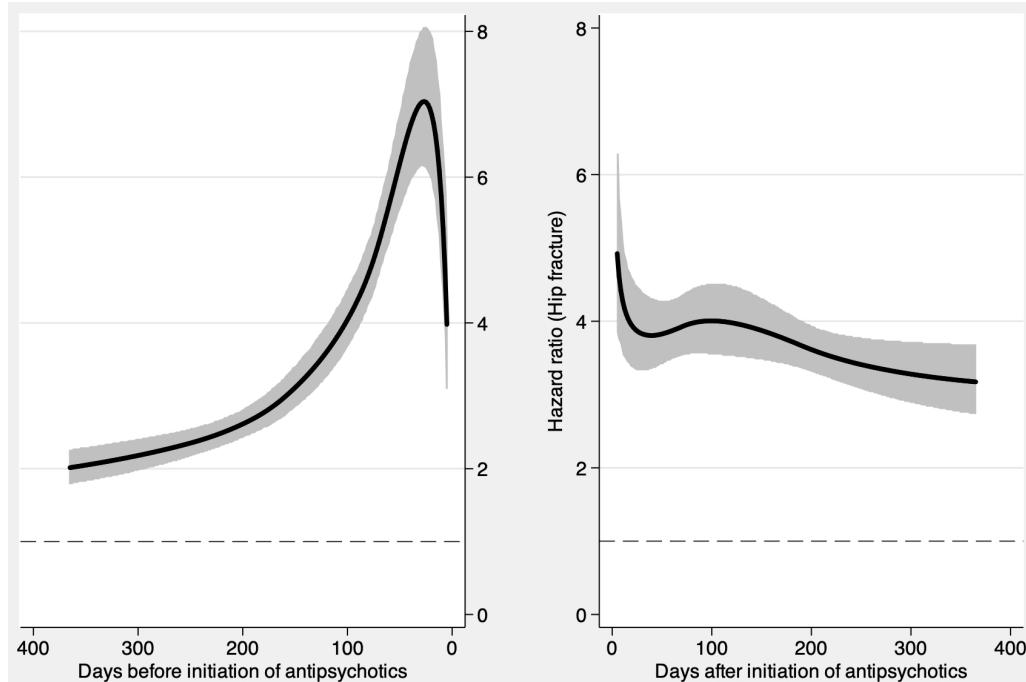
- 255,274 personer, hälften påbörjade neuroleptikabehandling
- Medelålder 82 år, 60% kvinnor
- 46 % Risperidon, 27 % Haloperidol
- Användare betydligt sjukare och skörare
- Totalt 13,000 höftfrakturer
- 4.7 % vs 1.3 % höftfrakturer innan behandling (RR 3.5)
- 3.2 % vs 0.9 % höftfrakturer under behandling (RR 3.7)



UMEÅ UNIVERSITET

Resultat

Associations between antipsychotic drug treatment initiation and hip fracture, *Paper IV*



Flexible parametric survival models for non-proportional hazards for all participants and all antipsychotics before and after treatment initiation, with antipsychotic non-users serving as the reference. Conditional analyses were performed using three degrees of freedom and knots at default positions. The grey area represents the 95% confidence interval. Each case-control pair was censored if the case stopped using antipsychotics, if the control started using antipsychotics, if either individual sustained a hip fracture or died, or when December 31, 2017, was reached.



UMEÅ UNIVERSITET

Resultat

Multivariable conditional logistic regression results for associations between antipsychotic drug treatment initiation and hip fracture, *Paper IV*

Time frame, days	Total (n = 255,274)	Women (n = 152,890)	Men (n = 102,384)
<i>Before initiation of treatment</i>			
183–365	1.75 (1.58–1.93)	1.74 (1.55–1.95)	1.72 (1.42–2.08)
92–182	3.28 (2.89–3.73)	3.05 (2.63–3.53)	4.00 (3.09–5.18)
31–91	5.63 (4.90–6.45)	4.91 (4.19–5.75)	7.81 (5.94–10.26)
16–30	9.09 (7.00–11.81)	7.83 (5.72–10.72)	12.17 (7.56–19.60)
1–15	5.84 (4.42–7.71)	4.44 (3.24–6.09)	11.70 (6.42–21.33)
<i>After initiation of treatment</i>			
1–15	4.31 (3.05–6.10)	3.58 (2.47–5.20)	9.03 (3.43–23.76)
16–30	3.27 (2.36–4.51)	2.46 (1.71–3.52)	8.45 (4.01–17.83)
31–91	3.24 (2.67–3.93)	2.74 (2.19–3.43)	4.83 (3.31–7.05)
92–182	3.30 (2.70–4.04)	2.84 (2.26–3.57)	5.33 (3.50–8.11)
183–365	2.86 (2.40–3.39)	2.38 (1.97–2.87)	5.28 (3.55–7.84)

All results presented as Odds Ratio (95 % Confidence Interval)



UMEÅ UNIVERSITET

Sammanfattning och tolkning

- Nationell registerstudie med 250,000 65+
- Höftfraktur året före och efter nyinsättning neuroleptika
- Betydligt fler höftfrakturer bland dem som fick behandling
- Starkast samband innan behandlingsstart
- Talar emot ett orsakssamband
- Risken för höftfraktur och att få lkm stiger parallellt



Avslutningsvis

- Riskerna med psykofarmaka tycks vara överdrivna
 - Men gör de nytta?
 - Individuell uppföljning och omprövning
-
- Ny statistisk metod
 - Utveckling och applicering



UMEÅ UNIVERSITET

Tack!

jon.brannstrom@umu.se



UMEÅ UNIVERSITET



UMEÅ UNIVERSITET