



SBU:S UPPLYSNINGSTJÄNST  
PUBLIKATION NR: UT202127  
PUBLICERAD: 30 NOVEMBER 2021  
NEDLADDAD: 12 JUNI 2026

# Frakturrisk vid behandling med SSRI-preparat

# Innehåll

|  |    |
|--|----|
| Fråga och sammanfattning   | 3  |
| Fråga  | 3  |
| Sammanfattning   | 3  |
| Bakgrund   | 4  |
| Avgränsningar  | 5  |
| Bedömning av risk för bias   | 6  |
| Resultat från sökningen  | 7  |
| Systematiska översikter  | 7  |
| Primärstudier  | 10 |
| Lästips  | 12 |
| Projektgrupp   | 12 |
| Referenser   | 13 |
| Bilaga 1 Litteratursökning   | 16 |
| Embase via Elsevier 2 September 2021   | 16 |
| Medline via OvidSP 2 September 2021  | 18 |
| Scopus via Elsevier 2 September 2021   | 19 |
| Bilaga 2 Flödesschema för urval av studier   | 19 |
| Bilaga 3 Exkluderade artiklar  | 20 |
| Bilaga 4 Bedömning av risk för bias hos relevanta systematiska översikter  | 26 |
| Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för<br>snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter | 27 |

Observera att det är möjligt att ladda ner hela eller delar av en publikation. Denna pdf/utskrift behöver därför inte vara komplett. Hela publikationen och den senaste versionen hittar ni på [www.sbu.se/ut202127](http://www.sbu.se/ut202127)

# Fråga och sammanfattning

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) är rekommenderad behandling vid flera depressions- och ångestillstånd hos både barn, ungdomar och vuxna. Både depression och behandling med antidepressiva läkemedel har pekats ut som möjliga orsaker till en ökad frakturrisik genom mekanismer kopplade till både bentäthet och fallrisk.

## Fråga

Vilken sammanställd forskning finns om frakturrisik och bentäthet vid långtidsbehandling med SSRI-preparat?

**Frågeställare:** ST-läkare i Region Östergötland

## Sammanfattning

SBU:s upplysningstjänst har efter litteratursökning, relevansgranskning och bedömning av risk för bias redovisat en systematisk översikt i svaret. Författarna till översikten drog slutsatsen att långtidsanvändning av SSRI-preparat kan medföra en ökad risk för frakturer. Författarnas slutsats har inte analyserats utifrån svenska förhållanden. Upplysningstjänsten har även identifierat sju relevanta systematiska översikter som bedömts ha hög risk för bias. Slutsatserna i dessa översikter redovisas inte i svaret.

Utöver de systematiska översikterna har Upplysningstjänsten identifierat 32 primärstudier, publicerade efter år 2016, som undersökt samband mellan långtidsanvändning av SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare) eller SNRI (serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare) och bentäthet eller frakturrisik. Artiklar som bygger på primärstudier granskas inte med avseende på risk för bias av Upplysningstjänsten och resultat och slutsatser redovisas därför inte i svaret. Studierna finns i referenslistan för den som önskar läsa mer.

SBU konstaterar att frågan om frakturrisik vid behandling med SSRI och SNRI framför allt har undersökts i observationsstudier hos personer med depression, med eller utan andra hälsoproblem. Eftersom både depression och andra hälsoproblem ofta medför förändrad livsstil och mindre fysisk aktivitet kan tillstånden i sig påverka bentäthet och fallrisk. Detta medför svårigheter att utifrån observationsstudier dra slutsatser i vilken utsträckning det är tillståndet eller behandlingen som ger upphov till förändringar i bentäthet och frakturrisik. Detta bör hållas i åtanke vid tolkningen av resultaten.

#### Faktaruta 1 Om SBU:s upplysningstjänst.

- På SBU:s upplysningstjänst identifierar och redovisar vi publicerade systematiska översikter\* som svar på en avgränsad fråga.
- Vi bedömer risken för bias (snedvridning eller systematiska fel) i systematiska översikter och presenterar författarnas slutsatser från översikter med låg eller måttlig risk för bias.
- I Upplysningstjänstens svar väger vi inte samman resultat eller bedömer grad av vetenskaplig tillförlitlighet.
- Upplysningstjänsten identifierar publikationer från primärstudier\*\* då det är relevant men gör ingen bedömning av risk för bias hos dessa och av den anledningen presenteras inga resultat.
- Vid behov bedömer vi kvalitet och överförbarhet av resultat i hälsoekonomiska studier.

\* Sammanställning av resultat från sådana studier som med systematiska och explicita metoder har identifierats, valts ut och bedömts kritiskt och som avser en specifikt formulerad fråga.

\*\* En primärstudie är en vetenskaplig undersökning som innebär insamling och analys av originaldata. Primärstudier skiljer sig från sekundärstudier (t.ex. systematiska översikter), som innebär att tidigare insamlade data analyseras igen utifrån till exempel en ny forskningsfråga eller ett nytt perspektiv.

#### Innehållsdeklaration

Denna publikation innehåller:

- En sammanställning av systematiska översikter och primärstudier som svarar på en specifik fråga från beslutsfattare inom hälso- och sjukvård eller socialtjänst

SBU använder en noggrann process för att säkerställa att vårt resultat är vetenskapligt väl underbyggt. För den här rapporten har vi gjort följande:

#### Tagit fram ett underlag i flera steg:

- En strukturerad litteratursökning
- Granskat om studierna är relevanta
- Granskat om det finns metodbrister i de systematiska översikterna som skulle kunna påverka resultaten, risk för snedvridning

#### Låtit granska och bedöma rapporten:

- SBU:s kvalitetssäkringsgrupp

## Bakgrund

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (engelska: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI*) och selektiva noradrenalinåterupptagshämmare (engelska: *Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitors, SNRI*) är läkemedel som påverkar hjärnans signalsubstanser. SSRI är rekommenderad behandling för vuxna, ungdomar och barn som har depression [1], men används även för behandling av olika typer av ångestsyndrom såsom tvångssyndrom och posttraumatiskt stressyndrom. Behandlingen kan även användas vid andra typer av tillstånd som till exempel behandling av vissa smärtsyndrom.

Osteoporos, eller benskörhet, är ett tillstånd där tätheten i benvävnaden minskar, vilket gör skelettet svagare och ökar risken för frakturer. Benskörhetsfrakturer drabbar framför allt äldre personer, och särskilt benskörhetsfrakturer i höfter kan få allvarliga konsekvenser för individen i form av bestående funktionsnedsättning och svårigheter att klara av att bo själv. Varje år behandlas mellan 15 000–16 000 patienter för benskörhetsrelaterade höftfrakturer [2].

Behandling med SSRI och SNRI har lyfts fram som en riskfaktor för frakturer, på grund av misstanke om både risk för ökad benskörhet och fallrisk [3]. Även flera av de tillstånd som behandlas med SSRI eller SNRI har i sig identifierats som riskfaktorer för benskörhet, framför allt genom att de försvårar en hälsosam livsstil som minskar risken för osteoporos och benskörhetsfrakturer.

## Avgränsningar

Upplysningstjänsten har gjort sökningar ([se Bilaga 1](#)) i databaserna Embase, MedLine och Scopus. Vi har även sökt publikationer på webbsidor för Socialstyrelsen och INAHTA.

Upplysningstjänsten har tillsammans med frågeställaren formulerat frågan enligt följande PICO<sup>1</sup>:

- Population: Vuxna, ungdomar och barn
- Intervention/Exposure: Långtidsbehandling (>3 månader) med SSRI- eller SNRI-preparat
- Control: Ingen behandling, placebo
- Outcome: Frakturer, bentäthet

---

<sup>1</sup> PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention/index test, comparison/control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått).

För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävde vi att den var publicerad på engelska eller ett av de skandinaviska språken.

Inga tidsbegränsningar gjordes vid sökning av systematiska översikter. Primärstudier söktes de senaste fem åren. Endast artiklar som genomgått en peer review är inkluderade.

För att inkluderas som en systematisk översikt ska författarna ha presenterat en litteratursökning som matchar frågeställningen och är dokumenterad så att det går att bedöma hur väl sökningen täcker området och risken för att den missar relevant litteratur.

# Bedömning av risk för bias

I en systematisk översikt finns det risk för bias, det vill säga att resultatet blir snedvridet på grund av brister i avgränsning, litteratursökning och hantering av resultatet. Det är därför viktigt att granska metoden i en systematisk översikt. En projektledare/utredare bedömde risken för bias i översikterna med stöd av SBU:s granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter ([Bilaga 5](#)). Granskningsmallen har sex steg och bygger på frågorna i AMSTAR granskningsmall [4]. Om översikten inte uppfyllde kraven i ett steg bedömdes den inte vidare i efterföljande steg. En systematisk översikt har bedömts ha måttlig till låg risk för bias om den uppfyller alla kraven till och med steg 4 i SBU:s mall ([Bilaga 5](#) och Faktaruta 2).

Systematiska översikter med måttlig till låg risk för bias beskrivs i text och tabell. De översikter som bedöms ha hög risk för bias presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

Faktaruta 2 Bedömning av risk för bias.

Risken för bias avser den vetenskapliga kvaliteten hos en systematisk översikt och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt och transparent sätt. En översikt som bedömts ha låg till medelhög risk för bias uppfyller följande:

- En tydligt definierad frågeställning
- En välgjord litteratursökning som matchar frågeställningen och är dokumenterad så att den kan återskapas.
- Studiernas relevans har granskats av minst två personer oberoende av varandra
- De inkluderade studiernas resultat och karakteristika finns redovisade
- De inkluderade studiernas risk för bias har granskats och dokumenterats
- En sammanvägd beskrivning av resultatet finns gjord, antingen i form av metaanalys, metasyntes eller enbart beskrivning på det sätt som var lämpligast utifrån de inkluderade studierna.

Primärstudier bedöms inte för risk för bias av SBU:s upplysningstjänst eftersom det ställer krav på sakkunskap inom forskningsområdet. Det är därför möjligt att flera av de relevanta primärstudier som inkluderats i svaret kan ha högre risk för bias än de studier som SBU inkluderar i andra rapporter.

# Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning efter systematiska översikter genererade totalt 350 artikelsammanfattningar (abstrakt) efter dubblettkontroll. Ett flödesschema för urvalsprocessen visas i [Bilaga 2](#). Två utredare på SBU läste alla artikelsammanfattningar och bedömde att 36 översikter kunde vara relevanta för frågan. Dessa artiklar lästes i fulltext av två utredare och de artiklar som inte var relevanta för frågan exkluderades. Exkluderade artiklar finns listade i [Bilaga 3](#).

Två utredare på Upplysningstjänsten bedömde risken för bias i åtta systematiska översikter som var relevanta för frågan och en av dessa bedömdes ha medelhög risk för bias. Resultat och slutsatser från denna översikt redovisas nedan. Sju översikter bedömdes ha hög risk för bias. Upplysningstjänstens bedömning av risk för bias redovisas i [Bilaga 4](#). Eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara hög redovisas inga resultat eller slutsatser ur dessa översikter i Upplysningstjänstens svar.

## Systematiska översikter

SBU:s upplysningstjänst inkluderade en systematiska översikter med måttlig risk för bias i svaret (Tabell 1).

**Khanassov och medförfattare** undersökte i en översikt från år 2018 risken för frakturer vid medicinering med SSRI- eller SNRI-preparat för personer med eller utan en formell depressionsdiagnos [5]. Fokus låg på äldre patienter men alla åldrar inkluderades. Både fall-kontrollstudier (11 studier) och kohortstudier (22 studier) inkluderades i översikten, varav 23 (9 fall-kontroll och 14 kohorter) inkluderades i en metaanalys. Den vanligaste kontrollen var icke-användare (20 av 23 studier i metaanalysen). Övriga kontroller i studier inkluderade i metaanalysen var annan antidepressiv behandling, tidigare användande av SSRI- eller SNRI-preparat eller ospecificerad kontroll. Beroende på studiedesign var effekten i de inkluderade primärstudierna beräknade som oddskvoter (OR), hazardkvoter (HR) eller relativa risker (RR). I metaanalyserna inkluderades alla dessa mått och den totala effekten approximerades som en relativ risk. Antalet studier av SNRI-behandling var för få för att kunna undersökas i en metaanalys.

Författarna fann en ökad risk för frakturer vid användning av SSRI jämfört med kontroll (RR 1,67 (95 % KI, 1,56 till 1,79)). Riskökningen var liknande för fall-kontrollstudier och kohortstudier (RR 1,74 (95 % KI, 1,50 till 2,02) och RR 1,63 (95 % KI, 1,49 till 1,79)) och en sensitivitetsanalys visade att

resultatet inte påverkades av studiekvalitet. I en meta-regressionsanalys fann man inget statistiskt signifikant samband mellan ålder och frakturrisik (OR 1,006,  $p=0,173$ ).

Författarna utförde även en rad subgruppsanalyser och bland annat undersöktes hur justering för depression påverkade frakturrisiken. Tio studier hade justerat sina resultat för depression och tolv hade inte det.

Metaanalysen av dessa båda grupper visade på en liknande frakturrisikkvot, RR 1,62 (95 % KI, 1,39 till 1,90) för justerade studier och RR 1,73 (95 % KI, 1,60 till 1,87) för icke-justerade studier.

Sammanfattningsvis drog författarna slutsatsen att även om underlaget består av observationsstudier och inte av randomiserade kontrollerade studier så är underlaget tillräckligt för att peka på en ökad risk för frakturer vid användning av SSRI mot depression.

Tabell 1 Systematiska översikter med låg/måttlig risk för bias/Table 1. Systematic reviews with low/medium risk of bias.

| Included studies   | Population/Intervention   | Outcome and Results  |
|--|---|--|
| Khanassov et al, 2018 [5]<br>Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis.  |   |  |
| <b>Qualitative analysis:</b><br>33 studies, 11 case-control, 22 cohort   | <b>Population:</b><br>Adults on an SSRI or SNRI, with or without a formal diagnosis of depression                                     | <b>Risk of fracture SSRI vs control:</b><br><br>All studies (n=23):<br>RR 1.67 (95% CI, 1.56 – 1.79) |
| <b>Quantitative meta-analysis:</b><br>23 studies, 9 case-control, 14 cohort  | <b>Exposure:</b><br>SSRI (29 studies) or SNRI (7 studies)   | Case-control studies (n=9):<br>RR 1.74 (95% CI, 1.50 – 2.02)   |
| <b>Setting:</b><br>Europe: 16 studies<br>US: 11 studies<br>Canada: 4 studies<br>Asia: 2 studies<br>Israel: 1 study   | <b>Comparison:</b><br>Non-users (22 studies), other antidepressants, different level of adherence or past use (9 studies)             | Cohort studies (n=14):<br>RR 1.63 (95% CI 1.49 – 1.79)   |
|  | <b>Outcome:</b><br>Fracture (any type of fracture at any anatomical site, either self-reported or identified in the hospital records) | Studies adjusted for depression (n=10):<br>RR 1.62 (95% CI, 1.39 – 1.90)                             |
|  |   | Studies not adjusted for depression (n=12):<br>RR 1.73 (95% CI, 1.60 – 1.87)                         |
|  |   | Association fracture & age (meta-regression):<br>OR 1.006; p=0.173                                   |
| <b>Authors' conclusion:</b><br>"There is sufficient albeit nonrandomized evidence that use of SSRIs substantially increases fracture risk in adults, from at least age 40 years and above, particularly when used over long periods; but counter to expectations, the degree of increased risk is largely independent of age." |   |  |

CI = Confidence interval; OR = Odds Ratio; RCT = Randomized controlled trial; RR = Risk Ratio; SSRI = Selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI = Selective noradrenalin reuptake inhibitor.

SBU:s upplysningstjänst inkluderade sju systematiska översikter med hög risk för bias [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]. Av dessa sju undersökte fyra effekten av SSRI eller SNRI på risken för frakturer [7] [8] [9] [11] medan tre undersökte effekten på bentäthet [6] [10] [12]. Resultat och slutsatser presenteras inte i text och tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög.

## Primärstudier

Utifrån resultatet från sökningen efter systematiska översikter gjordes även en andra sökning efter artiklar från primärstudier. Denna sökning begränsades till artiklar publicerade de senaste fem åren, vilket även sammanföll med sista datumet för sökningen i översikten av Khanassov och medförfattare [5]. Litteratursökningen genererade totalt 1 866 abstrakt efter dubblettkontroll. Två utredare på SBU läste alla artikelsammanfattningar och bedömde att 71 artiklar kunde vara relevanta för frågan. Dessa lästes av en utredare i fulltext. Tjugosex artiklar från primärstudier som bedöms vara relevanta för frågeställningen finns översiktligt beskrivna i Tabell 2 [13–38]. För dessa har inte risken för bias bedömts och av det skälet finns inte resultat eller slutsatser beskrivna i text eller tabell.

Tabell 2 Artiklar från primärstudier/Table 2 Primary studies.

| Author<br>Year, Reference                 | Study type              | Population   | Relevant<br>exposure |
|---|-------------------------|--|----------------------|
| <b>Outcome: Fracture</b>                  |                         |  |                      |
| Albrecht et al<br>2018, [14]              | Retrospective<br>cohort | Older adults (≥65) hospitalised with<br>traumatic brain injury | SSRI,<br>SNRI        |
| Brinton et al<br>2019, [15]               | Retrospective<br>cohort | US veterans  | SSRI                 |
| Bruun et al<br>2018, [16]                 | Case control            | Hip fracture patients aged ≥65 years                           | SSRI                 |
| Brännström et al<br>2019, [17]            | Case control            | Age >65 years  | SSRI,<br>SNRI        |
| Carrière et al<br>2016, [19]              | Prospective cohort      | Age >65 years  | SSRI                 |
| Cheng et al<br>2016, [20]                 | Case control            | Patients with depression                                       | SSRI                 |
| Coupland et al<br>2018, [21]              | Prospective cohort      | Age 20–64 years with depression                                | SSRI                 |
| Gorgas et al<br>2021, [22]                | Case control            | Age 50–95 with hip fracture                                    | SSRI                 |
| Hung et al<br>2017, [24]                  | Case control            | Random sample of hip fracture patients                         | SSRI                 |
| Leach et al 2017,<br>[27]                 | Case control            | Australian war veterans >65 years of age                       | SSRI                 |
| Munson et al<br>2018, [28]                | Retrospective<br>cohort | Older adults with fragility fracture                           | SSRI                 |
| Ozen et al<br>2019, [29]                  | Retrospective<br>cohort | Patients with rheumatoid arthritis                             | SSRI                 |
| Pisa et al<br>2020, [30]                  | Case control            | Older adults without previous hip fracture                     | SSRI                 |
| Souverein et al<br>2016, [33]             | Retrospective<br>cohort | Antidepressant users   | SSRI                 |
| Tamblyn et al<br>2020, [34]               | Retrospective<br>cohort | Older adults   | SSRI,<br>SNRI        |
| Torvinen-Kiiskinen<br>et al<br>2017, [35] | Retrospective<br>cohort | Alzheimers patients  | SSRI,<br>SNRI        |
| Vangala et al<br>2020, [36]               | Case control            | Maintenance hemodialysis patients                              | SSRI                 |
| Wang et al<br>2016, [37]                  | Case control            | Patients with fractures  | SSRI,<br>SNRI        |

|                                      |                         |  |               |
|--------------------------------------|-------------------------|--|---------------|
| Wright et al<br>2018, [38]           | Prospective cohort      | Community-dwelling men                               | SSRI          |
| <b>Outcome: Bone mineral density</b> |                         |  |               |
| Agarwal et al<br>2020, [13]          | Cross sectional         | Female adults ≥65 years old                          | SSRI,<br>SNRI |
| Calarge et al<br>2017, [18]          | Prospective cohort      | 15–20 years with depression or anxiety               | SSRI          |
| Ham et al<br>2017, [23]              | Prospective cohort      | Age >45 years  | SSRI          |
| Kang et al<br>2021, [25]             | Case control            | Newly diagnosed osteoporosis or osteopenia           | SSRI          |
| Larsson et al<br>2018, [26]          | Case control            | Older women  | SSRI          |
| Rauma et al<br>2016, [31]            | Retrospective<br>cohort | Women 57–67 years of age                             | SSRI          |
| Saraykar et al<br>2018, [32]         | Cross sectional         | Older women with high risk of fragility<br>fractures | SSRI          |

## Lästips

SBU:s upplysningstjänst identifierade även en systematisk översikt från år 2021 som beskriver frakturrisik hos patienter som efter en stroke behandlats med SSRI. Eftersom det inte noterades när frakturerna uppstod under den sex månader långa behandlingsperioden är det oklart ifall det rör sig om frakturer efter långtidsanvändning (mer än tre månader) av SSRI eller inte. Översikten beskriver strokepatienter, som även ofta påverkas av begränsad rörelseförmåga och ökad fallrisk. Dock sammanfattar översikten randomiserade kontrollerade studier vilket minskar risken för confounders och ökar möjligheten att identifiera en sann effekt. [39].

## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Idha Kurtsdotter (utredare), Emma Palmqvist Wojda (utredare), Sara Fundell (projektadministratör), Laura Lintamo (produktsamordnare), Per Lytsy (medicinskt sakkunnig) samt Irene Edebert (tf avdelningschef) vid SBU.

# Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Nationella riktlinjer. [accessed Nov 16 2021]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-4-7339.pdf>.
2. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar - Reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit, artros och osteoporos. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021. Nationella riktlinjer. [accessed Nov 16 2021]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2021-1-7137.pdf>.
3. Socialstyrelsen. Läkemedel som kan öka risken för fallskada eller mag-tarmblödning hos äldre. Stockholm: Socialstyrelsen; 2016. Artikelnummer 2016-6-60. [accessed Nov 16 2021]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2016-6-60.pdf>.
4. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7(1):10. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
5. Khanassov V, Hu J, Reeves D, van Marwijk H. Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(12):1688-708.
6. Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, Teitelbaum SL, Civitelli R, Muller DJ, et al. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(8):1434-41. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.12945>.
7. Kumar M, Bajpai R, Shaik AR, Srivastava S, Vohora D. Alliance between selective serotonin reuptake inhibitors and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(10):1373-92.
8. Oderda LH, Young JR, Asche CV, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):917-28. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1Q589>.
9. Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JSB, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):847-55.
10. Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, Kahl KG, Greggersen W, Jauch-Chara K, et al. The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(7).
11. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*.

- 2007;30(2):171-84. Available from: <https://doi.org/10.2165/00002018-200730020-00006>.
12. Zhou C, Fang L, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29(6):1243-51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4413-0>.
  13. Agarwal S, Germsen C, Kil N, Bucovsky M, Colon I, Williams J, et al. Current anti-depressant use is associated with cortical bone deficits and reduced physical function in elderly women. *Bone*. 2020;140.
  14. Albrecht JS, Rao V, Perfetto EM, Daniel Mullins C. Safety of Antidepressant Classes Used Following Traumatic Brain Injury Among Medicare Beneficiaries: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Aging*. 2018;35(8):763-72.
  15. Brinton DL, Simpson AN, Fominaya CE, LaRue AC. Impact of selective serotonin reuptake inhibitors in the veteran population: 10-year risk outcomes. *J Comp Eff Res*. 2019;8(6):431-40. Available from: <https://doi.org/10.2217/ceer-2018-0085>.
  16. Bruun SB, Petersen I, Kristensen NR, Cronin-Fenton D, Pedersen AB. Selective serotonin reuptake inhibitor use and mortality, postoperative complications, and quality of care in hip fracture patients: A danish nationwide cohort study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1053-71.
  17. Brännström J, Lövheim H, Gustafson Y, Nordström P. Association between Antidepressant Drug Use and Hip Fracture in Older People before and after Treatment Initiation. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(2):172-9.
  18. Calarge CA, Mills JA, Janz KF, Burns TL, Schlechte JA, Coryell WH, et al. The Effect of Depression, Generalized Anxiety, and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Change in Bone Metabolism in Adolescents and Emerging Adults. *J Bone Miner Res*. 2017;32(12):2367-74. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3238>.
  19. Carrière I, Farré A, Norton J, Wyart M, Tzourio C, Noize P, et al. Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3187-95.
  20. Cheng BH, Chen PC, Yang YH, Lee CP, Huang KE, Chen VC. Effects of depression and antidepressant medications on hip fracture: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(36):e4655. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004655>.
  21. Coupland, C., Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20-64 years: Cohort study using a primary care database. *BMC Med*. 2018;16(1).
  22. Gorgas MQ, Torres F, Vives R, Lopez-Rico I, Capella D, Pontes C. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs on the risk of hip fracture: a case-control study in an elderly Mediterranean population. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(1):28-32. Available from: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-001893>.
  23. Ham AC, Aarts N, Noordam R, Rivadeneira F, Ziere G, Zillikens MC, et al. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bone Mineral

- Density Change: A Population-Based Longitudinal Study in Middle-Aged and Elderly Individuals. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(5):524-30.
24. Hung SC, Lin CH, Hung HC, Lin CL, Lai SW. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Case-Control Study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(4):350-4.
  25. Kang S, Han M, Park CI, Jung I, Kim EH, Boo YJ, et al. Use of serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent bone loss in a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):13461.
  26. Larsson B, Mellstrom D, Johansson L, Nilsson AG, Lorentzon M, Sundh D. Normal Bone Microstructure and Density But Worse Physical Function in Older Women Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, a Cross-Sectional Population-Based Study. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(3):278-88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0427-z>.
  27. Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. Risk of Hip Fracture in Older People Using Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Psychoactive Medicines Concurrently: A Matched Case–Control Study in Australia. *Drugs Real World Outcomes.* 2017;4(2):87-96.
  28. Munson JC, Bynum JPW, Bell JE, McDonough C, Wang Q, Tosteson T, et al. Impact of prescription drugs on second fragility fractures among US Medicare patients. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2771-9.
  29. Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1041-7.
  30. Pisa FE, Reinold J, Kollhorst B, Haug U, Schink T. Individual Antidepressants and the Risk of Fractures in Older Adults: A New User Active Comparator Study. *Clin Epidemiol.* 2020;12:667-78. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S222888>.
  31. Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, Tuppurainen MT, Kroger HP, Koivumaa-Honkanen H. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss - A 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone.* 2016;89:25-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.003>.
  32. Saraykar S, John V, Cao B, Hnatow M, Ambrose CG, Rianon N. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bone Mineral Density in Elderly Women. *J Clin Densitom.* 2018;21(2):193-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.05.016>.
  33. Sovereign PC, Abbing-Karahagopian V, Martin E, Huerta C, de Abajo F, Leufkens HGM, et al. Understanding inconsistency in the results from observational pharmacoepidemiological studies: The case of antidepressant use and risk of hip/femur fractures. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:88-102.
  34. Tamblyn R, Bates DW, Buckeridge DL, Dixon WG, Girard N, Haas JS, et al. Multinational Investigation of Fracture Risk with Antidepressant Use by Class, Drug, and Indication. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1494-503.
  35. Torvinen-Kiiskinen S, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Antidepressant use and risk of hip fractures among community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(12):e107-e15.

36. Vangala C, Niu J, Montez-Rath ME, Yan J, Navaneethan SD, Winkelmayr WC. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Hip Fracture Risk Among Patients on Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(3):351-60.
37. Wang CY, Fu SH, Wang CL, Chen PJ, Wu FLL, Hsiao FY. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):57-63.
38. Wright NC, Hooker ER, Nielson CM, Ensrud KE, Harrison SL, Orwoll ES, et al. The epidemiology of wrist fractures in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2018;29(4):859-70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4349-9>.
39. Jones JS, Kimata R, Almeida OP, Hankey GJ. Risk of Fractures in Stroke Patients Treated With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2021;52(9):2802-8. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032973>.

## Bilaga 1 Litteratursökning

### Embase via Elsevier 2 September 2021

SSRI and osteoporosis

| Search terms  | Items found |
|---|-------------|
| <b>Population:</b>  |             |
| 1. 'bone density'/exp OR 'bone demineralization'/exp OR 'osteolysis'/exp OR 'fracture'/de OR 'fragility fracture'/de  | 330 743     |
| 2. (bone NEAR/4 (loss OR fragil* OR mass OR density OR demineralization)):ti,ab,kw  | 137 310     |
| 3. osteopor* :ti,ab,kw OR osteolysi* :ti,ab,kw OR fracture* :ti,ab,kw OR decalcificat* :ti,ab,kw  | 424 199     |
| 4. 1 OR 2 OR 3  |             |
| <b>Intervention: SSRI/SNRI</b>  |             |
| 5. 'serotonin uptake inhibitor'/exp   | 294 122     |
| 6. 'antidepressant agent'/de  | 103 924     |
| 7. (((serotonin OR noradrenaline OR norepinephrine OR '5 ht' OR '5 hydroxytryptamine') NEAR/3 (uptake OR reuptake) NEAR/3 inhibitor*):ti,ab,kw) OR 'anti depress*':ti,ab,kw OR ssri:ti,ab,kw OR snri:ti,ab,kw | 36 573      |
| 8. fluvoxamin* :ti,ab,kw OR fluoxetin* :ti,ab,kw OR paroxetin* :ti,ab,kw OR sertralin* :ti,ab,kw OR citalopram :ti,ab,kw OR escitalopram :ti,ab,kw OR vilazodon* :ti,ab,kw OR trazodon* :ti,ab,kw             | 40 577      |
| 9. desvenlafaxin* :ti,ab,kw OR duloxetine* :ti,ab,kw OR venlafaxin* :ti,ab,kw OR levomilnacipran :ti,ab,kw OR milnacipran :ti,ab,kw OR renboxetin :ti,ab,kw OR  | 11 683      |

edronax:ti,ab,kw

---

10. 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9

---

**Study types: systematic reviews**

---

11. 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review':ti,ab,kw OR  
'meta analysis':ti,ab,kw OR metaanalysis:ti,ab,kw

---

**Combined sets**

---

12. 4 AND 10 5 161

---

13. 11 AND 12 266

---

**Final result**

---

**14.** **266**

---

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**/de** = Term from the EMTREE controlled vocabulary; **/exp** = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy  
**/mj** = Major Topic; **:ab** = Abstract; **:au** = Author; **:ti** = Article Title; **:ti,ab** = Title or abstract; **\*** = Truncation; **'** = Citation Marks;  
searches for an exact phrase; **NEAR/n** = Requests terms that are within 'n' words of each other in either direction; **NEXT/n** =  
Requests terms that are within 'n' words of each other in the order specified

## Medline via OvidSP 2 September 2021

### SSRI and osteoporosis

| Search terms  | Items found |
|---|-------------|
| <b>Population: Osteoporosis</b>   |             |
| 1. exp Osteoporosis/ or exp Bone Demineralization, Pathologic/ or Bone density/ or Osteoporotic Fractures/ or Osteolysis/ [osteoporosis MeSH]   | 103 161     |
| 2. (osteoporo* or osteolysi* or fracture* or decalcificat* or (bone adj3 (loss or fragil* or mass or density or demineralization))).tw,kw   | 384 664     |
| 3. 1 or 2   | 403 658     |
| <b>Intervention: SSRI/SNRI</b>  |             |
| 4. exp Serotonin Uptake Inhibitors/ or exp Antidepressive Agents/ or exp "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"/ [SSRI & SNRI]   | 165143      |
| 5. (((serotonin or 5-HT or 5-Hydroxytryptamine or noradrenaline or norepinephrine) adj2 (uptake or reuptake) adj2 inhibitor*) or (anti-depress* or anti depress*)).tw,kw. [SSRI SNRI] | 22155       |
| 6. Fluvoxamine/ or Fluoxetine/ or Paroxetine/ or Sertraline/ or Citalopram/ or Vilazodone Hydrochloride/ or Trazodone/ [SSRI]   | 22444       |
| 7. Desvenlafaxine Succinate/ or Duloxetine Hydrochloride/ or Venlafaxine Hydrochloride/ or exp Milnacipran/ [SNRI]  | 4791        |
| 8. (Fluvoxamin* or fluoxetin* or paroxetin* or Sertralin* or citalopram or escitalopram or vilazodon* or trazodon*).tw,kw. [SSRI]   | 28773       |
| 9. (desvenlafaxin* or duloxetin* or venlafaxin* or levomilnacipran or milnacipran or Renboxetin or edronax).tw,kw [SNRI]  | 3484        |
| 10. or/4-9  | 177747      |
| <b>Study types: systematic reviews</b>  |             |
| 11. (Systematic Review or Meta-Analysis).pt. or Cochrane Database Syst Rev.ja. or ((systematic adj3 review) or "meta analys*" or metaanalys*).ti,ab                                   | 351528      |
| <b>Combined sets</b>  |             |
| 12. 3 and 10  | 742         |
| 13. 11 and 12   | 41          |
| <b>Final result</b>   |             |
| <b>14. 13</b>   | <b>41</b>   |

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

.ab. = Abstract; .ab.ti. = Abstract or title; .af. = All fields; Exp = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; .sh. = Term from the Medline controlled vocabulary; .ti. = Title; / = Term from the Medline controlled vocabulary, but does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy; \* = Focus (if found in front of a MeSH-term); \* or \$ = Truncation (if found at the end of a free text term); .mp = Text, heading word, subject area node, title; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase; ADJn = Positional operator that lets you retrieve records that contain your terms (in any order) within a specified number (n) of words of each other.

## Scopus via Elsevier 2 September 2021

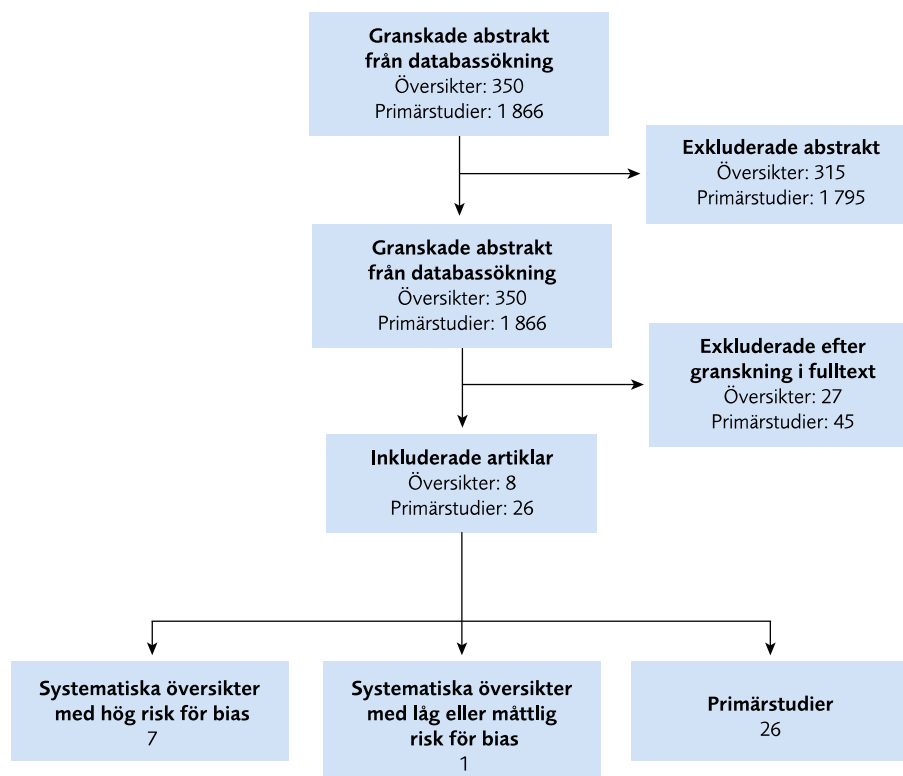
### SSRI and osteoporosis

| Search terms  | Items found |
|---|-------------|
| <b>Population: Bone loss</b>  |             |
| 1. TITLE-ABS-KEY ( osteoporo* OR osteolysi* OR decalcificat* OR fracture* )   | 996 564     |
| 2. TITLE-ABS-KEY ( bone W/3 ( loss OR fragil* OR mass OR density OR demineralization ) )  | 164 592     |
| 3. 1 OR 2   | 1 062 787   |
| <b>Intervention: SSRI/SNRI</b>  |             |
| 4. TITLE-ABS-KEY ( ( ( serotonin OR noradrenaline OR norepinephrine OR 5-ht OR 5-hydroxytryptamine ) W/2 ( uptake OR reuptake ) W/2 inhibitor* ) OR anti-depress* OR ssri OR snri )   | 66 801      |
| 5. TITLE-ABS-KEY ( fluvoxamin* OR fluoxetin* OR paroxetin* OR sertralin* OR citalopram OR escitalopram OR vilazodon* OR trazodon* OR venlafaxin* OR desvenlafaxin* OR duloxetin* OR levomilnacipran OR milnacipran OR renboxetin OR edronax ) | 104 734     |
| 6. 4 OR 5   | 134 334     |
| <b>Study types: Systematic reviews</b>  |             |
| 7. ( TITLE-ABS-KEY ( ( systematic W/2 review ) OR "meta analys*" OR metaanalys* ) OR ( SRCTITLE ( cochrane ) ANDDOCTYPE ( re ) ) )  |             |
| <b>Combined sets</b>  |             |
| 8. 3 AND 6  | 2 595       |
| 9. 7 AND 8  | 216         |
| <b>Final result</b>   |             |
| 10.   | 216         |

The final search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

**TITLE-ABS-KEY** = Title or abstract or keywords; **ALL** = All fields; **PRE/n** = "precedes by". The first term in the search must precede the second by a specified number of terms (n).; **W/n** = "Within". The terms in the search must be within a specified number of terms (n) in any order.; \* = Truncation; " " = Citation Marks; searches for an exact phrase; **LIMIT-TO (SRCTYPE, "j")** = Limit to source type journal; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")** = Limit to document type article; **LIMIT-TO (DOCTYPE, "re")** = Limit to document type review

## Bilaga 2 Flödesschema för urval av studier



## Bilaga 3 Exkluderade artiklar

Ej relevanta artiklar som exkluderats efter fulltextläsning/Non-relevant publications excluded after full text reading.

| Exkluderade artiklar  | Orsak till exklusion  |
|---|---|
| Systematiska översikter   |   |
| Andrade C. Fluoxetine for Stroke: A Mixed Bag of Outcomes. J Clin Psychiatry. 2021;82(3):08. Available from: <a href="https://doi.org/10.4088/JCP.21f14106">https://doi.org/10.4088/JCP.21f14106</a> .  | Inte systematisk översikt   |
| Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. Psychother Psychosom. 2016;85(5):270-88.                                | Inte systematisk översikt   |
| Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. Horm Metab Res. 2010;42(7):467-82. Available from: <a href="https://doi.org/10.1055/s-0030-1252020">https://doi.org/10.1055/s-0030-1252020</a> | Fel intervention/exponering                                       |
| Drost S, Massicotte A. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with fractures? Can Pharm J (Ott). 2016;149(6):332-6. Available from: <a href="https://doi.org/10.1177/1715163516671744">https://doi.org/10.1177/1715163516671744</a> .                   | Inte systematisk översikt   |
| Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Res. 2012;27(5):1186-95.  | Överlapp av relevanta primärstudier med Khanassov et al, 2018 [5] |

|  |   |
|--|---|
| Gómez A, Argeles P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Smals B, et al. Impact of the use of antidepressants on hip fracture across several european countries. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2016;119:18-9.  | Konferensabstrakt   |
| Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. <i>J Gerontol A Biol Sci Med Sci</i> . 2007;62(10):1172-81.  | Inte systematisk översikt   |
| Huiting X, Fen LQ, Peng Y, Jia W, Loh S, Parasuram R, et al. Risk factors for osteoporosis in adults with serious mental illnesses: A comprehensive systematic review. <i>JBI Database System Rev Implement Rep</i> . 2014;12(6):60-119.   | Fel intervention/exponering   |
| Jones JS, Kimata R, Almeida OP, Hankey GJ. Risk of Fractures in Stroke Patients Treated With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Stroke</i> . 2021;52(9):2802-8. Available from: <a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032973">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032973</a> .               | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Marazziti D, Mucci F, Tripodi B, Carbone MG, Muscarella A, Falaschi V, et al. Emotional blunting, cognitive impairment, bone fractures, and bleeding as possible side effects of long-term use of SSRIs. <i>Clin Neuropsychiatry</i> . 2019;16(2):75-85.   | Inte systematisk översikt   |
| Mills EJ, Kanters S, Keohane D, Thorlund K. Comparative efficacy and safety of antidepressant use among elderly patients-a network meta-analysis. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2014;62:S38-S9.  | Konferensabstrakt   |
| Mohler J, Fain M, Chen Z, Lee JK, Thienhaus OJ. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2015;63(3):623-4. Available from: <a href="https://doi.org/10.1111/jgs.13301">https://doi.org/10.1111/jgs.13301</a> .   | Brev till editor – fel publikationstyp  |
| Mortensen JK, Andersen G. Safety of selective serotonin reuptake inhibitor treatment in recovering stroke patients. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2015;14(6):911-9. Available from: <a href="https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1033396">https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1033396</a> .  | Inte systematisk översikt   |
| Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, Chan JJ, Weaver MJ, von Keudell A, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Calcif Tissue Int</i> . 2020;107(1).  | Särredovisning av relevanta data saknas                                       |
| Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: A meta-analysis. <i>Osteoporos Int</i> . 2013;24(1):121-37.  | Överlapp av relevanta primärstudier med Khanassov et al, 2018 [5]             |
| Rosenblat JD, Gregory JM, Carvalho AF, McIntyre RS. Depression and Disturbed Bone Metabolism: A Narrative Review of the Epidemiological Findings and Postulated Mechanisms. <i>Curr Mol Med</i> . 2016;16(2):165-78. Available from: <a href="https://doi.org/10.2174/1566524016666160126144303">https://doi.org/10.2174/1566524016666160126144303</a> . | Inte systematisk översikt   |
| Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? <i>Innov Clin Neurosci</i> . 2012;9(7-8):42-7.   | Inte systematisk översikt   |
| Shi TT, Min M, Zhang Y, Sun CY, Liang MM, Sun YH. Depression and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. <i>Osteoporos Int</i> . 2019;30(6):1157-65. Available from: <a href="https://doi.org/10.1007/s00198-019-04951-6">https://doi.org/10.1007/s00198-019-04951-6</a> .  | Fel intervention/exponering   |

|   |  |
|---|--|
| Sobieraj DM, Baker WL, Martinez BK, Hern, ez AV, Coleman CI, et al. Agency for Healthcare Research and Quality.03.  | HTA-rapport, samma som Sobieraj 2019. Saknar tydlig s rredovisning av f r frågeställningen relevanta studier |
| Sobieraj DM, Martinez BK, Hern, ez AV, Coleman CI, Ross JS, et al. Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2019;67(8):1571-81.  | Saknar tydlig s rredovisning av f r frågeställningen relevanta studier                                       |
| Stubbs B, Brefka S, Dallmeier D, Stubbs J, Vancampfort D, Denkinger MD. Depression and Reduced Bone Mineral Density at the Hip and Lumbar Spine: A Comparative Meta-Analysis of Studies in Adults 60 Years and Older. <i>Psychosom Med.</i> 2016;78(4):492-500.   | Fel intervention/exponering  |
| Takacs G, Horv th L, Botz L. Population attributable risk of hip fractures in antidepressant users in Hungary and estimation of the relevant cost consequences. <i>Eur J Hosp Pharm.</i> 2015;22:A110-A1.   | Konferensabstrakt  |
| Vestergaard P. <i>Drugs Causing Bone Loss.</i> Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 475-97.   | Bokkapitel – fel publikationstyp   |
| Warden SJ, Fuchs RK. Do Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Cause Fractures? <i>Curr Osteoporos Rep.</i> 14(5):211-8.   | Inte systematisk  versikt  |
| Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: A meta-analysis of cohort and case-control studies. <i>Osteoporos Int.</i> 2012;23(1):365-75.  |  verlapp av relevanta primärstudier med Khanassov et al, 2018 [5]  |
| Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. <i>Osteoporos Int.</i> 2010;21(10):1627-35. Available from: <a href="https://doi.org/10.1007/s00198-010-1181-x">https://doi.org/10.1007/s00198-010-1181-x</a> .                   | Fel intervention/exponering  |
| Young J, Pepper GA, Oderda L, Asche CV. Psychotropic-related hip fractures around the world: A metaanalysis. <i>Value Health.</i> 2011;14(7):A288.  | Konferensabstrakt  |
| Primärstudier   |  |
| Almeida OP, Hankey GJ, Golledge J, Yeap BB, Flicker L. Depression and the Risk of Fractures in Later Life: the Health In Men Cohort Study. <i>Maturitas.</i> 2021;145:6-11. Available from: <a href="https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.12.004">https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.12.004</a> | Fel exponering   |
| An H, Choi B, Park KW, Kim DH, Yang DW, Hong CH, et al. The Effect of Escitalopram on Mood and Cognition in Depressive Alzheimer's Disease Subjects. <i>J Alzheimers Dis.</i> 2017;55(2):727-35. Available from: <a href="https://doi.org/10.3233/JAD-160225">https://doi.org/10.3233/JAD-160225</a> .    | Fel utfall   |
| Bakken MS, Engel, A., Enges ter LB, Hunskaar S, Ranhoff AH, et al. Psychotropic drug exposure and hip fractures. <i>Eur Geriatr Med.</i> 2016;7:S229.   | Konferensabstrakt  |
| Bali V, Aparasu R, Johnson ML, Chen H, Carnahan R. Comparative safety of paroxetine and other SSRIs for the risk of hip fracture in elderly nursing home residents with depression. <i>Value Health.</i> 2016;19(3):A183-A4.  | Konferensabstrakt  |
| Bali V, Chatterjee S, Johnson ML, Chen H, Carnahan RM, Aparasu RR. Comparative risk of hip fractures in elderly nursing home patients with  | Fel kontroll   |

depression using paroxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):461-73.

|   |   |
|---|---|
| Bembenek JP, Niewada M, Klysz B, Mazur A, Kurczych K, Gluszkiewicz M, et al. Fluoxetine for stroke recovery improvement - the doubleblind, randomised placebo-controlled FOCUS-Poland trial. <i>Neurol Neurochir Pol</i> . 2020;54(6):544-51. Available from: <a href="https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0099">https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2020.0099</a> . | Saknar effektmått   |
| Bolton JM, Morin SN, Majumdar SR, Sareen J, Lix LM, Johansson H, et al. Association of mental disorders and related medication use with risk for major osteoporotic fractures. <i>JAMA Psychiatry</i> . 2017;74(6):641-8.   | Fel utfall  |
| Bruun SB, Petersen I, Kristensen NR, Cronin-Fenton D, Pedersen AB. Selective serotonin reuptake inhibitor use in hip fracture patients: a Danish nationwide prevalence study. <i>Acta Orthop</i> . 2019;90(1):33-9.   | Fel utfall  |
| Calarge C, Mills J, Coryell W. Skeletal effects of depression and SSRIs. <i>Biol Psychiatry</i> . 2017;81(10):S82.  | Konferensabstrakt   |
| Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES, Lane NE. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). <i>Ther Adv Musculoskelet Dis</i> . 2016;8(1):15-27. Available from: <a href="https://doi.org/10.1177/1759720X15621227">https://doi.org/10.1177/1759720X15621227</a> .   | Fel studiedesign. Översikt (ej systematisk) som summerar endast en studie.    |
| Dennis M, Forbes J, Graham C, Hackett M, Hankey GJ, House A, et al. Fluoxetine to improve functional outcomes in patients after acute stroke: the FOCUS RCT. <i>Health Technol Assess</i> . 2020;24(22):1-94. Available from: <a href="https://doi.org/10.3310/hta24220">https://doi.org/10.3310/hta24220</a> .   | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Dennis M, Forbes J, Graham C, Hackett ML, Hankey GJ, House A, et al. Fluoxetine and Fractures After Stroke: Exploratory Analyses From the FOCUS Trial. <i>Stroke</i> . 2019;50(11):3280-2. Available from: <a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026639">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026639</a> .  | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Dennis M, Mead G, Forbes J, Graham C, Hackett M, Hankey GJ, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. <i>Lancet</i> . 2019;393(10168):265-74.  | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Di Grezia G, Prisco V, Iannaccone T, Serra N, Gatta G. Role of bone densitometry in patients taking selective serotonin reuptake inhibitors: An observational study. <i>Pharmacologyonline</i> . 2016;2016(2):157-62.   | Fel studiedesign. Kontrollgrupp saknas.                                       |
| Emeny RT, Chang CH, Skinner J, O'Malley AJ, Smith J, Chakraborti G, et al. Association of Receiving Multiple, Concurrent Fracture-Associated Drugs With Hip Fracture Risk. <i>JAMA Netw Open</i> . 2019;2(11):e1915348. Available from: <a href="https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15348">https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15348</a> .   | Fel exponering  |
| Gómez A, Argeles P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Smals B, et al. Impact of the use of antidepressants on hip fracture across several european countries. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2016;119:18-9.   | Konferensabstrakt   |
| Graham C, Lewis S, Forbes J, Mead G, Hackett ML, Hankey GJ, et al. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: statistical and health economic analysis plan for the trials and for the individual patient data   | Fel studiedesign  |

meta-analysis. *Trials*. 2017;18(1):627. Available from:  
<https://doi.org/10.1186/s13063-017-2385-6>.

|  |   |
|--|---|
| Gupta B, Acharya A, Singh S, Brazzoli S, Ghorab M, Malik S, et al. Evaluation of jawbone morphology and bone density indices in panoramic radiographs of selective serotonin reuptake inhibitor users: a preliminary study. <i>Dentomaxillofac Radiol</i> . 2019;48(1):20170360. Available from: <a href="https://doi.org/10.1259/dmfr.20170360">https://doi.org/10.1259/dmfr.20170360</a> .                                 | Fel utfall  |
| Hankey GJ, Hackett ML, Almeida OP, Flicker L, Mead GE, Dennis MS, et al. Twelve-Month Outcomes of the AFFINITY Trial of Fluoxetine for Functional Recovery After Acute Stroke: AFFINITY Trial Steering Committee on Behalf of the AFFINITY Trial Collaboration. <i>Stroke</i> . 2021;52(8):2502-9. Available from: <a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033070">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033070</a> . | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Hankey GJ, Hackett ML, Almeida OP, Flicker L, Mead GE, Dennis MS, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2020;19(8):651-60.  | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Hyttinen V, Taipale H, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Incident Use of a Potentially Inappropriate Medication and Hip Fracture in Community-Dwelling Older Persons With Alzheimer's Disease. <i>Ann Pharmacother</i> . 2017;51(9):725-34.   | Fel exponering  |
| Kim GL, Yi YH, Hwang HR, Kim J, Park Y, Kim YJ, et al. The risk of osteoporosis and osteoporotic fracture following the use of irritable bowel syndrome medical treatment: An analysis using the omop cdm database. <i>J Clin Med</i> . 2021;10(9).  | Fel exponering  |
| Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, Modrau B, Simonsen SA, Iversen HK, et al. Neuroregeneration and vascular protection by Citalopram in acute ischemic stroke (TALOS) A randomized controlled study. <i>Stroke</i> . 2018;49(11):2568-76.   | Fel Intervention/exponering: oklart om utfall mättes efter långtidsexponering |
| Kristjansdottir HL, Lewerin C, Lerner UH, Waern E, Johansson H, Sundh D, et al. High Serum Serotonin Predicts Increased Risk for Hip Fracture and Nonvertebral Osteoporotic Fractures: The MrOS Sweden Study. <i>J Bone Miner Res</i> . 2018;33(9):1560-7. Available from: <a href="https://doi.org/10.1002/jbmr.3443">https://doi.org/10.1002/jbmr.3443</a> .   | Fel exponering  |
| Kumar M, Jiloha RC, Kataria D, Prasad S, Vohora D. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on markers of bone loss. <i>Psychiatry Res</i> . 2019;276:39-44. Available from: <a href="https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.006">https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.006</a> .  | Fel utfall  |
| Leach MJ, Pratt NL, Roughead E. The risk of hip fracture in older people after switching between or concurrently using mirtazapine and other antidepressants. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2017;26:164.   | Konferensabstrakt   |
| Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. Risk of Hip Fracture in Older People Using Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Psychoactive Medicines Concurrently: A Matched Case-Control Study in Australia. <i>Drugs Real World Outcomes</i> . 4(2):87-96.   | Dubblett  |
| Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. The Risk of Hip Fracture Due to Mirtazapine Exposure When Switching Antidepressants or Using  | Fel exponering  |

Other Antidepressants as Add-On Therapy. *Drugs Real World Outcomes*. 2017;4(4):247-55.

|   |  |
|---|--|
| Lundström E, Isaksson E, Greilert Norin N, Näsman P, Wester P, Mårtensson B, et al. Effects of Fluoxetine on Outcomes at 12 Months after Acute Stroke: Results from EFFECTS, a Randomized Controlled Trial. <i>Stroke</i> . 2021:3082-7.  | Fel utfall   |
| Lundström E, Isaksson E, Näsman P, Wester P, Mårtensson B, Norrving B, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2020;19(8):661-9.   | Fel<br>Intervention/exponering:<br>oklart om utfall mättes efter<br>långtidsexponering |
| Macri JC, Iaboni A, Kirkham JG, Maxwell C, Gill SS, Vasudev A, et al. Association between Antidepressants and Fall-Related Injuries among Long-Term Care Residents. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> . 2017;25(12):1326-36.   | Fel exponering   |
| Mahon J, Duffy RM, Power C, Fallon N, Steen G, Casey MC, et al. Therapeutic affect: The effect of anti-depressant medications on bone health. <i>Osteoporos Int</i> . 2017;28:S362.   | Konferensabstrakt  |
| Morriss R, Tyrer F, Zaccardi F, Khunti K. Safety of antidepressants in a primary care cohort of adults with obesity and depression. <i>PLoS One</i> . 2021;16(1):e0245722. Available from: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245722">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245722</a> .  | Fel utfall   |
| Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with osteoporotic fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2017;69.  | Konferensabstrakt  |
| Queralt M, Vives R, Torres F, Pontes C. Differential effects of SSRI and other antidepressant drugs on the risk of hip fracture: A case control study. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> . 2016;119:38-9.   | Konferensabstrakt  |
| Rawson KS, Dixon D, Civitelli R, Peterson TR, Mulsant BH, Reynolds CF, 3rd, et al. Bone Turnover with Venlafaxine Treatment in Older Adults with Depression. <i>J Am Geriatr Soc</i> . 2017;65(9):2057-63. Available from: <a href="https://doi.org/10.1111/jgs.14936">https://doi.org/10.1111/jgs.14936</a> .  | Fel utfall   |
| Riediger C, Schuster T, Barlinn K, Maier S, Weitz J, Siepmann T. Adverse Effects of Antidepressants for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Front Neurol</i> . 2017;8:307. Available from: <a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00307">https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00307</a> .  | Fel studiedesign.<br>Systematisk översikt med fel<br>utfall.                           |
| Shen Y, Zhao Q, Yu Y, Tan Y, Zhang H, Xu X, et al. Efficacy and safety of bupropion hydrochloride extended-release versus escitalopram oxalate in Chinese patients with major depressive disorder: Results from a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>J Affect Disord</i> . 2019;257:143-9. Available from: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.023">https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.023</a> . | Fel exponering   |
| Skjødt MK, Ostadahmadli Y, Abrahamsen B. Long term time trends in use of medications associated with risk of developing osteoporosis: Nationwide data for Denmark from 1999 to 2016. <i>Bone</i> . 2019;120:94-100.   | Fel exponering   |
| Takahashi S, Kato K, Takei M, Yokoyama O, Gotoh M. Efficacy and safety of the noradrenaline reuptake inhibitor, TAS-303, in women with stress urinary incontinence: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, early phase II trial. <i>Int J Urol</i> .  | Fel exponering   |

2021;28(1):82-90. Available from:  
<https://doi.org/10.1111/jju.14411>.

Torvinen-Kiiskinen S, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. Antidepressant use and associated risk of hip fractures among community-dwelling older persons with and without alzheimer's disease in Finland. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25:370-1. Konferensabstrakt

Wang CY, Fu SH, Wang CL, Chen PJ, Wu FL, Hsiao FY. Serotonergic antidepressant use and the risk of fracture: a population-based nested case-control study. *Osteoporosis Int.* 27(1):57-63. Dubblett

Williams LJ, Berk M, Hodge JM, Kotowicz MA, Stuart AL, Chandrasekaran V, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Markers of Bone Turnover in Men. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(2):125-30. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s00223-018-0398-0>. Fel utfall

Yasuda H, Hotta N, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R, Yamada T, et al. Efficacy and safety of 40 mg or 60 mg duloxetine in Japanese adults with diabetic neuropathic pain: Results from a randomized, 52-week, open-label study. *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):100-8. Fel utfall

Yoo T, Kim SW, Jhon M. Risk factors for low bone mineral density in patients taking antipsychotics for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27:S905-S6.. Konferensabstrakt

## Bilaga 4 Bedömning av risk för bias hos relevanta systematiska översikter

| Referens  | RoB*    | Kommentar   |
|---|---------|---|
| Khanassov V, Hu J, Reeves D, van Marwijk H. Selective serotonin reuptake inhibitor and selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor use and risk of fractures in adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Geriatr Psychiatry.</i> 2018;33(12):1688-708.   | Måttlig | Sökstrategin filtrerar ut äldre vuxna, men vid gallringen inkluderas alla åldrar. Finns risk att studier med yngre vuxna har missats. |
| Zhou C, Fang L, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. <i>Osteoporosis Int.</i> 2018;29(6):1243-51. Available from:<br><a href="https://doi.org/10.1007/s00198-018-4413-0">https://doi.org/10.1007/s00198-018-4413-0</a> . | Hög     | Brister i redovisningen av sökstrategi – går inte att bedöma risk för att relevanta studier har missats                               |
| Gebara MA, Shea ML, Lipsey KL, Teitelbaum SL, Civitelli R, Muller DJ, et al. Depression, antidepressants, and bone health in older adults: a systematic review. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2014;62(8):1434-41. Available from:<br><a href="https://doi.org/10.1111/jgs.12945">https://doi.org/10.1111/jgs.12945</a> .                   | Hög     | Kvalitetsgranskning av inkluderade studier saknas – risk för att studier med oacceptabelt låg kvalitet har inkluderats                |
| Kumar M, Bajpai R, Shaik AR, Srivastava S, Vohora D. Alliance between selective serotonin reuptake inhibitors   | Hög     | Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats  |

and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(10):1373-92.

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Oderda LH, Young JR, Asche CV, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. Ann Pharmacother. 2012;46(7-8):917-28. Available from: <a href="https://doi.org/10.1345/aph.1Q589">https://doi.org/10.1345/aph.1Q589</a> . | Hög | Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats                                      |
| Prieto-Alhambra D, Petri H, Goldenberg JSB, Khong TP, Klungel OH, Robinson NJ, et al. Excess risk of hip fractures attributable to the use of antidepressants in five European countries and the USA. Osteoporos Int. 2014;25(3):847-55.   | Hög | Brister i redovisningen av sökstrategi – går inte att bedöma risk för att relevanta studier har missats |
| Schweiger JU, Schweiger U, Hüppe M, Kahl KG, Greggerson W, Jauch-Chara K, et al. The use of antidepressive agents and bone mineral density in women: A meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(7).   | Hög | Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats                                      |
| Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. Drug Saf. 2007;30(2):171-84. Available from: <a href="https://doi.org/10.2165/00002018-200730020-00006">https://doi.org/10.2165/00002018-200730020-00006</a> .                                   | Hög | Brister i sökstrategi – risk för att relevanta studier har missats                                      |

RoB = Risk of Bias

\* Risken för bias i översikterna bedömdes med stöd av SBU:s granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter. Granskningsmallen har sex steg och bygger på frågorna i AMSTAR granskningsmall. En systematisk översikt har bedömts ha medelhög till låg risk för bias om den uppfyller alla kraven till och med steg 4 i SBU:s mall.

## Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter

[Bilaga 5 Granskningsmall för att översiktligt bedöma risken för snedvridning/systematiska fel hos systematiska översikter](#) (PDF)