



**FoUII-centrum
Fyrbodal**

Finns det samband mellan SSRI
och osteoporos hos
postmenopausala kvinnor?

Sara Söderqvist, ST-läkare
Vårdcentralen Nordstan

Rapportnummer 2025-19

Rapport 2025:19

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284928>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, docent
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Malin Östman, fil. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka samband mellan användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)-preparat och osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Antidepressiva är en vanlig läkemedelsgrupp som hämtades ut av 11 % av den svenska befolkningen 2023. Osteoporos innebär minskad bendensitet och ökad risk för osteoporosfrakturer vilket bidrar till stort lidande för patienter. Postmenopausala kvinnor har en ökad risk för osteoporos på grund av minskade östrogennivåer. Det är därför av intresse att undersöka om även läkemedel kan påverka risken för att utveckla osteoporos. Detta är en icke-systematisk litteraturstudie där sökning utfördes på PubMed. Sex tvärsnittsstudier varav två även innehöll longitudinella analyser inkluderades. Tre av studierna visade inte något samband mellan SSRI-användning och osteoporosutveckling. En studie visade samband mellan SSRI och ökad bentäthet medan två studier visade ett samband med minskad bentäthet. En av de longitudinella studierna visade på minskad bentäthet vid längre tids användning av SSRI. Sammanfattningsvis är resultaten i denna litteraturstudie motstridiga avseende om det finns ökad risk för osteoporos vid användning av SSRI hos postmenopausala kvinnor. Resultatet pekar mot att det kan finnas en ökad risk vid långtidsanvändning men fler studier behövs för att besvara detta. Litteraturstudien genomfördes icke-systematiskt varför resultatet ska tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En icke-systematisk litteraturstudie med syfte att undersöka samband mellan selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Sex studier inkluderades i litteraturstudien och de visade inte på något tydligt samband mellan SSRI och osteoporos hos denna grupp. Resultatet ska tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Selektiva serotoninåterupptagshämmare, osteoporos, postmenopausala kvinnor

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

En stor andel av den svenska befolkningen använder antidepressiv mediciner. Enligt statistik från Socialstyrelsen hämtade år 2023 1,2 miljoner (11 %) av befolkningen ut någon sorts antidepressiv mediciner, varav drygt 700 000 selektiva serotonin återupptagshämmare (SSRI) som är den vanligaste gruppen antidepressiva. Medelåldern för kvinnor som brukade SSRI är 49,9 år (1).

Osteoporos innebär minskad bendensitet samt förändring av mikroarkitekturen i benvävnaden vilket leder till en ökad risk för frakturer (2). Prevalensen för osteoporos hos äldre kvinnor över 50 år i världen är 35,3%. I Europa är prevalensen i denna grupp något lägre på 16,7% (3). Världshälsoorganisationen har satt upp definition för osteoporos baserat på bentäthetsmätning. Bentäthetsmätning sker med en så kallad Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)-mätning. Från mätningen fås ett mått på bendensiteten (bone mass density (BMD)) som sedan räknas om till T-score där värdet jämförs med en ung benfrisk population och Z-score där värdet jämförs med åldersmatchad population. T-score används vid diagnostiken där värden på $-2,5$ standardavvikelse (SD) klassas som osteoporos och -1 SD till $-2,5$ SD som osteopeni (2).

Det finns ett flertal riskfaktorer för att utveckla osteoporos varav menopaus är en av dem. Minskningen av östrogen i samband med klimakteriet leder till ökning av osteoklastaktivitet vilket i sin tur leder till ökad bennedbrytning (4). Även vissa läkemedel ökar risken för osteoporosutveckling, där glukokortikoider är den mest kända men även SSRI har visats kunna ha denna effekt (4).

I samband med menopaus upplever många kvinnor ökade depressiva symtom, sömnstörningar samt vasomotorsymtom. Enligt behandlingsrekommendation från läkemedelsverket har påvisats effekt av SSRI även för vasomotorsymtom även om denna indikation inte finns för dessa läkemedel (5).

De hormonella förändringarna vid klimakteriet kan öka risken både för osteoporos och depressiva symtom. Det är därför av intresse att undersöka om även SSRI som kan användas vid behandlingen av depression kan samvariera med ökning av osteoporos ytterligare hos denna grupp patienter. Då SSRI också skrivs ut till en stor del av befolkningen är dess eventuella negativa konsekvenser ett viktigt ämne att utforska vidare.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka samband mellan användning av SSRI-preparat osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

Metod

För att hitta relevanta artiklar som besvarar frågeställningen ovan gjordes en sökning på den medicinska databasen PubMed med söksträngen:

("Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR SSRIs OR SRIs OR Sertraline OR Fluoxetine OR Citalopram OR Escitalopram OR Paroxetine) AND ("Bone Density"[Mesh] OR "Osteoporosis"[Mesh] OR "Osteoporotic Fractures"[Mesh] OR Osteoporos*)

Sökningen filtrerades så att artiklar på engelska, publicerade från 2015 och framåt samt humanstudier inkluderades. Den slutgiltiga sökningen utfördes 2025-02-05 och gav 95 träffar.

Efter genomgång av rubriker samt abstract exkluderades 77 artiklar då de inte svarade på frågeställningen, var review-artiklar eller inkluderade fel population. 18 av studierna granskades mer grundligt där ytterligare tolv artiklar exkluderades då de inte svarade på frågeställningen. Sex artiklar inkluderades i denna icke-systematiska litteraturöversikt.

Resultat

Agarwal et al (6) publicerade år 2020 resultatet av en amerikansk tvärsnittsstudie vars syfte bland annat undersökte om ökad frakturrisik vid användning av antidepressiva är associerad med effekter på skelett. Totalt inkluderades 195 kvinnor ≥ 65 år boende i Norra Manhattan, medelålder $76,3 \pm 6,1$ år, tio kvinnor använde något SSRI. Bentätheten mättes med DXA-mätning i lumbalkotor, lårbenshals samt en tredjedel av radius. Det sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende T-score i lumbalkotor eller i lårbenshals. I en tredjedel av radius sågs en statistisk signifikant skillnad med lägre T-score och kortikalt BMD för de som använde SSRI jämfört med de som inte använde någon antidepressiv medicinering, p-värde $< 0,05$ (inget numeriskt värde angivet i artikeln).

Larsson et al (7) publicerade år 2018 en svensk tvärsnittsstudie vars syfte var att undersöka om den ökade frakturrisik som setts vid användning av SSRI berodde på förändring i BMD eller fysisk funktion hos äldre kvinnor. De inkluderade kvinnorna var mellan 75 och 80 år och bodde i Göteborgsområdet. De som inkluderades slumpades ut från befolkningsregistret och fick därefter erbjudande om att delta i studien. Totalt inkluderades 1057 kvinnor ($77,7 \pm 1,5$ år) där 86 använde SSRI. Resultatet samlades in genom en enkät samt DXA-mätning i lårbenshals, höft och lumbalkotor. Studiens resultat visar att de som använder SSRI har statistiskt signifikant högre BMD jämfört med de som inte använder SSRI, lårbenshals $0,66 \pm 0,1$ g/cm² (kontroll) jämfört med $0,68 \pm 0,1$ g/cm² (SSRI) (p-värde 0,02), höft $0,79 \pm 0,1$ g/cm² (kontroll) jämfört med

0,83±0,1 g/cm² (SSRI) (p-värde 0,01), lumbalrygg 0,94±0,2 g/cm² (kontroll) jämfört med 1,00±0,2 g/cm² (SSRI) (p-värde <0,001).

Saraykar et al (8) publicerade 2017 en amerikansk retrospektiv tvärsnittsstudie med syftet att undersöka samband mellan BMD och SSRI hos kvinnor över 60 år som remitterats till en osteoporosklinik. Alla kvinnor som hade besökt kliniken mellan augusti 2010 och april 2015 valdes ut (n=250), 110 exkluderades då de saknade fullständiga data. De 140 som hade fullständiga data inkluderades i studien, varav 22 kvinnor använde SSRI. Medelåldern bland SSRI-användare var 78,09 (SD 10,49 år) och bland icke-användare 77,36 (SD 9,79 år), p-värde 0,750. Mätningar på BMD var gjorda i lårbenshals och ländrygg. Studien visade inte på någon signifikant skillnad för BMD eller T-score i ländrygg eller lårbenshals mellan användare av SSRI och icke-användare, beräkningarna justerades för kofaktorerna ålder, etnicitet, body mass index (BMI), tidigare användning av bisfosfonater.

Rauma et al (9) publicerade 2016 en finsk longitudinell retrospektiv kohortstudie vars syfte var att studera sambandet mellan olika typer av antidepressiva och förändring i BMD över tid hos postmenopausala kvinnor. Totalt inkluderades 1988 kvinnor, 319 hade antidepressiv behandling varav 118 hade monoterapi med SSRI. Medelåldern för icke-användare var 63,7 år (SD 2,8 år) och för SSRI-användare 63,4 år (SD 2,9) år. De kvinnor som inkluderades hade genomgått DXA-mätning på lårbenshalsen både 1999 och 2004. Användare av SSRI definierades som de som tagit ≥ 30 definierade dygnsdoser (DDD) mellan år 1999 och 2004. Då SSRI-användare jämfördes med icke-användare avseende minskning av BMD/år sågs ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. En linjär regressionsanalys där DDD av SSRI sågs som en kontinuerlig variabel över tid visade på en statistiskt signifikant skillnad på minskad BMD i lårbenshals med 0,046% per 100 DDD (SD 0,014%) (p-värde 0,001). Skillnaden var tydligast efter ett års behandling. I denna analys justerades för flertal kofaktorer bland annat BMI, viktförändring, rökning, alkohol och läkemedel som påverkar bentätheten.

Ham et al (10) publicerade 2017 en nederländsk kohortstudie vars syfte var att undersöka om det finns något samband mellan användning av SSRI och påverkan på BMD. Studien jämförde också om SSRI var associerad med förändring i BMD mellan två mätningar hos medelålders män och postmenopausala kvinnor. Postmenopausala kvinnor separeras från männen i en delanalys. Totalt inkluderades 5831 kvinnor, medelålder 65,8 (SD 8,7 år), som hade tillgängliga läkemedelsdata samt minst en mätning av BMD på lårbenshalsen mellan åren 1991 och 2008. Deltagarna klassades som användare av SSRI om de hade haft behandlingen under 6 månaders tid innan mätningen. Författarna justerade för kofaktorer som påverkar BMD, till exempel BMI, ålder, ålder vid menopaus. För gruppen postmenopausala kvinnor fanns ingen statistiskt signifikant skillnad

mellan de som använde SSRI jämfört med de som inte använde SSRI avseende BMD. Det fanns heller ingen statistiskt signifikant skillnad över tid mellan två mätningar i gruppen med SSRI, medeltiden mellan två mätningar var 1,59 år (95% konfidensintervall 0,35–3,34 år).

Ak et al (11) publicerade 2015 en turkisk kohortstudie vars syfte var att undersöka samband på BMD hos kvinnor med generaliserat ångestsyndrom som fått SSRI behandling jämfört med kontroller. Totalt inkluderades 67 patienter som sökte en psykiatrisk klinik i Ankara och hade diagnosen generaliserat ångestsyndrom och fick behandling med SSRI där åldern varierade mellan 50 och 65 år. Patienter som hade andra faktorer som påverkade risken för benskörhet som depression, bensjukdom eller endokrina sjukdomar exkluderades (n=7). Kontrollgruppen bestod av 40 friska frivilliga som inte hade någon tidigare psykiatrisk diagnos. Mätningarna utfördes på höger höft, lårbenshals. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende ålder, BMI eller rökning. DXA-mätningar gjordes i lumbalrygg samt över lårben. I studien sågs en signifikant skillnad i Z-score (medelvärde (SD)) i ländrygg samt höft för de med SSRI jämfört med kontroll, ländrygg -0,2 (1,30) kontroll, -0,7 (1,20) SSRI (p-värde <0,001), höft 0,20 (1,20) kontroll, -0,10 (1,20) SSRI (p-värde 0,002). Det sågs ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende T-score i ländrygg eller höft.

Diskussion

Samtliga sex studier som inkluderades i denna litteraturöversikt var tvärsnittsstudier (6–11) varav två även innehöll longitudinella analyser (9,10). Majoriteten hade BMD som utfallsmått för mätning av bentäthet (7–10) men två av hade i stället Z- och T-score (6,11) vilket medför svårighet vid jämförelse och bedömning av klinisk relevans mellan de olika resultaten. Det fanns också viss skillnad i vart bentäthetsmätningarna utfördes mellan de olika studierna, samtliga gjorde mätningar på lårbenshalsen (6–11), fyra på ländrygg (6–8,11), två på höften (7,11) och en på radius (6).

Tre av studierna (8–10) såg ingen statistisk signifikant skillnad i minskning av BMD och en av studierna (7) rapporterade i stället en högre BMD hos patienter som behandlar med SSRI.

I en av studierna noterades i en subanalys för SSRI hos postmenopausala kvinnor en statistiskt signifikant skillnad på mätning av en tredjedel av radius (6). Vid en klinisk DXA-mätning rekommenderar Socialstyrelsen att mätningar ska göras från ländrygg och höft (12). Mätningar i radius har dock visat sig kunna förutspå risk för distal radiusfraktur (13). Analysen som redovisas i denna litteraturstudie är en delanalys med en liten subgrupp på endast tio patienter och det framgår inte några siffervärden. Då det var en liten population är resultatet osäkert och det är svårvärderat

avseende den kliniska relevansen (6). Studien visar ju inte heller någon statistiskt signifikant skillnad i lårbenshals eller lumbalkotor som anses vara de allvarligaste frakturerna (6,12). För att bedöma den kliniska relevansen bättre skulle det behövas en större studie som även justerar för andra kofaktorer som kan påverka resultatet. Om det vetenskapliga stödet förstärks avseende risk för osteoporosutveckling i radius kan det spekuleras i om denna analys i framtiden också bör ingå i standardundersökningen i bentäthetsmätning. Detta för att förebygga och på så sätt minska lidande vid distala radiusfrakturer.

Endast en av studierna (11) visade en statistiskt signifikant minskning av Z-score i höft och ländrygg jämfört med kontroll, vilket är de mätningar som ingår i en standardundersökning i Sverige idag. Denna studie har ett lågt antal inkluderade och noteras där att standardavvikelsen är stor (11). Det sågs inte heller någon statistisk signifikant skillnad för T-score vilket är det värde som användas vid definition samt ställningstagande till behandling.

Av de två longitudinella analyserna fanns skillnad i resultaten där den finska studien (9) visade på en statistiskt signifikant skillnad i minskning av BMD per år medan den nederländska studien (10) inte såg någon skillnad. En förklaring kan vara att den finska studien visade på en skillnad för användning över ett års tid och uppföljningstiden var 5 år. I den nederländska studien var medellängden för användning av SSRI endast 1,59 år mellan två mätningar. Vid längre uppföljning finns möjlighet att skillnad hade setts även här. Med tanke på att många behandlas under lång tid är det viktigt att regelbundet ompröva behandlingen och att överväga om indikation finns vid insättning. Detta ligger i linje med de nyligen publicerade kloka kliniska val för allmänmedicin där rutinmässig insättning av antidepressiva läkemedel vid lindriga-måttliga psykiska symtom ska undvikas (14).

Det komplexa i att besvara detta syfte är att patientgruppen som är inkluderad har flera faktorer, till exempel minskade östrogennivåer samt ålder i sig, som påverkar risken att utveckla osteoporos förutom själva läkemedlet. Det har i studier visats att SSRI påverkar risken för osteoporosfrakturer (15). Denna effekt har setts både direkt vid insättning och vid längre tids behandling. Vid insättning kan inte osteoporos hunnit utvecklats till följd av läkemedelsbehandlingen utan det kan då vara andra faktorer som spelar in, till exempel ökad fallrisk på grund av insättningsbiverkningar (15). Depression i sig har också visats sig leda till minskat BMD (16). Det är även tänkbart att det psykiska lidandet i sig skulle kunna medföra minskad fysisk aktivitet samt minskat näringsintag med kalcium som i sin tur kan bidra till utvecklingen av osteoporos.

I denna litteraturstudie ingår inte några randomiserade kontrollerade studier (RCT) som anses ha större evidensgrad jämfört med kohortstudier.

Det finns en svårighet att utföra RCT:er på denna frågeställning då osteoporos antas vara en långtidskomplikation och det är etiskt problematiskt att låta patienter äta läkemedlet längre än vad som krävs. För att kunna besvara frågeställningen på ett bättre sätt skulle det behövas stora studier som undersöker utvecklingen av osteoporos hos de som använder SSRI över tid.

Detta är en icke-systematisk litteraturoversikt och sökningen gjordes endast med en söksträng på en databas vilket gör att relevanta artiklar kan missas. Detta gör också att denna litteraturstudie inte kan anses representera hela det aktuella forskningsfältet. För att få en mer heltäckande bild och inte riskera att missa relevanta studier hade sökningar på fler databaser till exempel PsycINFO behövt genomföras. De inkluderade studierna granskades inte heller systematiskt vilket gör att bias som inte upptäckts kan förekomma i dessa studier.

Konklusion/slutsats

Denna litteraturstudie visade inte på något tydligt samband mellan användning av SSRI och osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Litteraturstudien genomfördes inte systematiskt och resultatet behöver därför tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Statistik om läkemedel 2023 [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2024 [citerad 12 mars 2025]. Rapportnr; 2024-4-9026. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/alla-statistikamnen/lakemedel/>
2. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J*. 1994 Nov;4(6):368-81.
3. Salari N, Darvishi N, Bartina Y, Larti M, Kiaei A, Hemmati M, et al. Global prevalence of osteoporosis among the world older adults: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2021 Nov 13;16(1):669.
4. Wang LT, Chen LR, Chen KH. Hormone-Related and Drug-Induced Osteoporosis: A Cellular and Molecular Overview. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 18;24(6):5814.
5. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation: Läkemedel vid klimakteriesymtom, menopausal hormonbehandling (MHT) [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2022 [citerad 12 mars 2025]. Hämtad från: <https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-klimakteriesymtom-menopausal-hormonbehandling-mht2.pdf>
6. Agarwal S, Germosen 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 Nov;140:115552.
7. Larsson B, Mellström 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 Sept;103(3):278-88.
8. 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 Off J Int Soc Clin Densitom*. 2018;21(2):193-9.
9. Rauma PH, Honkanen RJ, Williams LJ, Tuppurainen MT, Kröger HP, Koivumaa-Honkanen H. Effects of antidepressants on postmenopausal bone loss - A 5-year longitudinal study from the OSTPRE cohort. *Bone*. 2016 Aug;89:25-31.

10. Ham AC, Aarts N, Noordam R, Rivadeneira F, Ziere G, Zillikens MC, m.fl. 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 Okt;37(5):524–30.
11. Ak E, Bulut SD, Bulut S, Akdağ HA, Öter GB, Kaya H, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2015 Jan;26(1):273–9.
12. Socialstyrelsen. Rörelseorganens sjukdomar utvärdering av vården vid osteoporos: nationella riktlinjer [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2023 [citerad 27 mars 2025]. Rapportnr; 2023-12-8849. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2023-12-8849.pdf>
13. Ma SB, Lee SK, An YS, Kim WS, Choy WS. The clinical necessity of a distal forearm DEXA scan for predicting distal radius fracture in elderly females: a retrospective case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Mar 9;24(1):177.
14. Svensk förening för allmänmedicin. Kloka kliniska val inom allmänmedicin [Internet]. Stockholm: Svensk förening för allmänmedicin (SFAM); 2025 [citerad 27 mars 2025]. Hämtad från: <https://www.sls.se/globalassets/kkv/kloka-kliniska-val-inom-allmanmedicin-250312.pdf>
15. Alsugeir D, John M, Tillyer E, Wei L, Brauer R. Antidepressant medications in women aged 40 and older and the risk of fragility fractures: a systematic literature review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2024 Okt;25(14):1961–70.
16. Stubbs B, Brefka S, Dallmeier D, Stubbs J, Vancampfort D, Denking 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. *Psychosom Med*. 2016 Maj;78(4):492–500.

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal