

Eldre pasienter med hoftebrudd

*En undersøkelse av legemidlers innflytelse
på mortalitet og risiko for nye brudd*

Sadia Naveed



Mastergradsoppgave i samfunnsfarmasi
Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15.mai 2012

Eldre pasienter med hoftebrudd

*En undersøkelse av legemidlers innflytelse
på mortalitet og risiko for nye brudd*

Sadia Naveed



Mastergradsoppgave i samfunnsfarmasi
Farmasøytisk institutt
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15.mai 2012

Veiledere:

Sigurd Erik Hoelsbrekken Lege, PhD

Professor Else-Lydia Toverud

© Forfatter

År: 2012

Tittel: Eldre pasienter med hoftebrudd - En undersøkelse av legemidlers innflytelse på mortalitet og risiko for nye brudd

Forfatter: Naveed, Sadia

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Denne masteroppgaven er dedikert til mine foreldre, spesielt min far som har gitt meg muligheten og en utdannelse fra de beste institusjonene og støtte gjennom hele livet. Uten han ville jeg aldri ha vært her.

Forord

Masteroppgaven ble gjennomført på Oslo Universitetssykehus, Aker og Akershus Universitetssykehus i perioden august 2011 til mai 2012. Arbeidet har vært svært utfordrende, men samtidig lærerikt. Det har vært en lang, spennende og krevende prosess som har gitt meg innsikt i mange nye områder.

Jeg vil først og fremst rette en stor takk til hovedveileder Sigurd Erik Hoelsbrekken for god veiledning og konstruktive tilbakemeldinger. Han har med sitt store engasjement for temaet gitt meg mye inspirasjon, ideer og utfyllende bakgrunnsstoff. Ved å kombinere selvstendig arbeid med enestående tilgjengelighet og støtte fra veilederen, har jeg fått utvidet mine kunnskaper.

Professor Emeritus Knut Strømsøe har bidratt med faglige innspill og verdifull deltakelse i planleggingsfasen. Er også svært takknemlig overfor Tone Gjerald på journalarkivet for hjelp til innhenting av papirjournaler og Jurate Saltyte Benth for statistisk veiledning.

En takk rettes også til min interne veileder Else-Lydia Toverud ved Farmasøytisk institutt for gode råd under arbeidet.

Ikke minst har støtte og motivasjon fra familie og medstudenter vært uvurderlig. Jeg vil også takke Atia Iqbal for gode samtaler, oppmuntrende ord og for at du har vært tålmodig gjennom hele masteroppgaveperioden.

Oslo, mai 2012

Sadia Naveed

Sammendrag

Hoftebrudd rammer i hovedsak eldre mennesker og kan føre til et redusert funksjonsnivå og tap av selvstendighet. Det forekommer rundt 10 000 hoftebrudd årlig i Norge og selv om antallet øker på grunn av den voksende andelen eldre i befolkningen, ser det ut som om insidensen har stabilisert seg på et høyt nivå siste tiår. Hoftebrudd kan deles inn i to hovedgrupper: lårhalsbrudd og trokantære brudd. Disse to gruppene er nokså like med hensyn til pasientgrupper, behandling og behandlingsresultater, og både lårhalsbrudd og trokantære brudd fører til en høyere dødelighet og sykkelighet sammenlignet med resten av befolkningen. En rekke studier har sett på hvordan man kan bedre behandlingsresultatene hos disse pasientene, men flertallet av disse arbeidene har fokusert på faktorer knyttet til den kirurgiske og fysikalske behandlingen. Vi har derfor forsøkt å kartlegge bruken av legemidler hos pasienter med hoftebrudd samtidig som vi har undersøkt om noen av disse legemidlene er assosiert med en økt risiko for død eller nye hoftebrudd.

Journalopplysninger og prøvesvar til 765 pasienter behandlet for hoftebrudd på Oslo Universitetssykehus, Aker i perioden 1.1.2006-31.12.2008 ble gjennomgått retrospektivt. Vi innhentet opplysninger som i tidligere studier har blitt funnet å ha innflytelse på prognosen og disse omfattet kjønn, alder, bosituasjon, kliniske funn ved innleggelse, laboratoriesvar, tilleggssykdommer og bruk av legemidler. Opplysninger om dødstidspunkt ble innhentet fra folkeregisteret. Pasientene ble fulgt opp frem til 1. januar 2011 og dette ga en median oppfølgingstid på 876 dager (variasjon, 1-1839). Risiko for død og nytt hoftebrudd ble beregnet ved hjelp av Cox proporsjonale-hazard regresjonsanalyser. I tillegg ble det utført propensity score matching for å stratifisere for samtlige registrerte årsaksvariabler som ble innhentet.

Ved multivariate Cox regresjonsanalyser identifiserte vi ti årsaksfaktorer med signifikant innflytelse på dødeligheten etter tre måneder og av disse var det tre legemidler. Både loop diuretika (justert hazard ratio (HR)= 2,4) og antipsykotika (justert HR=2,0) predikerte en høyere dødelighet. Nokså overraskende fant vi dessuten at behandling med bisfosfonater (justert HR=2,5) også medførte en økt dødelighet de første tre månedene. Ved tilsvarende undersøkelser hvor dødeligheten i løpet av hele observasjonstiden ble analysert, identifiserte vi tretten signifikante årsaksfaktorer. Som ved undersøkelsene etter tre måneder, predikerte både bruk av loop diuretika (justert HR=1,3) og antipsykotika (justert HR= 1,7) en høyere

dødelighet. Tilsvarende funn ble gjort for pasienter gitt systemiske steroider (justert HR=1,6), mens derimot behandling med angiotensin II-reseptorantagonister (justert HR=0,60) indikerte en viss beskyttelse.

Av pasientene som ble inkludert i studien, pådro 60 (7,8 %) seg et nytt hoftebrudd i løpet av oppfølgingsperioden. Ved multivariate Cox regresjonsanalyser fant vi at pasienter behandlet med antidepressiva (justert HR=3,6) og pasienter som røykte (justert HR=3,1) hadde en signifikant økt risiko for hoftebrudd.

Vi har kun registrert årsaksfaktorer på innleggelsestidspunktet. Vi har ikke tatt hensyn til at mange av disse endres over tid, og ikke minst gjelder dette behandling med legemidler. Enkelte opplysninger som har blitt vist å ha innflytelse på prognosen lot seg ikke innhente, blant annet kroppsmasseindeks, aktivitetsnivå og kognitiv status. Dessuten ble studien utført retrospektivt, og man skal derfor være svært forsiktig med å konkludere på bakgrunn av vårt materiale. Imidlertid er mange av funnene interessante og bør kunne bekreftes eller avkreftes ved oppfølgende prospektive undersøkelser.

Innholdsfortegnelse

1 Innledning	1
1.1 Hoftebrudd og den geriatriske pasient.....	1
1.2 Norge på verdenstoppen.....	1
1.3 Hofteleddets anatomi.....	2
1.4 Hva er et hoftebrudd?.....	5
1.4.1 Lårhalsbrudd (Fractura colli femoris)	6
1.4.2 Trokantære brudd (Fractura pertrochanterica)	6
1.5 Hvordan oppstår hoftebrudd.....	7
1.6 Risikofaktorer for hoftebrudd.....	8
1.6.1 Alder	8
1.6.2 Kjønnforskjeller og hormonelle faktorer	8
1.6.3 Demografiske faktorer.....	8
1.6.4 Institusjonalisering	9
1.6.5 Lav beinmassetetthet	9
1.6.6 Osteoporose	9
1.6.7 Røyking	10
1.6.8 Polyfarmasi og bruk av medisiner.....	11
1.6.9 Tidligere brudd	13
1.6.10 Høyde og vekt	13
1.6.11 Ulike risikofaktorer for lårhalsbrudd og trokantære brudd	14
1.7 Behandling av hoftebrudd	14
1.7.1 Behandling av lårhalsbrudd.....	14
1.7.2 Behandling av trokantære brudd	15
1.7.3 Konservativ behandling.....	16
1.8 Hoftebrudd og mortalitet.....	16
1.8.1 Alder, kjønn og bruddtidspunkt	16
1.8.2 Beinmassetetthet.....	17
1.8.3 Institusjonalisering	18
1.8.4 Type hoftebrudd	18
1.8.5 Behandling	19
1.8.6 Komorbiditet	19

1.8.7	Bruk av medisiner	20
2	Hensikt.....	22
3	Pasient og metode	23
3.1	Utvelging av pasienter.....	23
3.2	Oppfølging	23
3.3	Datainnsamling.....	23
3.4	Analyse.....	24
3.5	Statistiske metoder	24
4	Resultater	25
4.1	Materiale.....	25
4.2	Mortalitet.....	29
4.2.1	Univariate og multivariate analyser	29
4.2.2	Propensity score analyser	32
4.3	Risiko for nytt hoftebrudd.....	36
5	Diskusjon	39
5.1	Metode.....	39
5.1.1	Studiedesign og valg av årsaksfaktorer.....	39
5.1.2	Cox regresjons analyser.....	40
5.1.3	Propensity Score.....	40
5.1.4	Ulemper ved studien.....	41
5.1.5	Fordeler ved studien	42
5.2	Resultater.....	43
5.2.1	Sammensetning av pasientene.....	43
5.2.2	Betydningen av type hoftebrudd	43
5.2.3	Multivariate analyser.....	44
5.2.4	Polyfarmasi.....	45
5.2.5	Loop diuretika	46
5.2.6	Antipsykotika	47
5.2.7	Bisfosfonater	48
5.2.8	Angiotensin II-reseptorantagonister og systemiske steroider	49
5.2.9	Risiko for nytt hoftebrudd.....	49
6	Konklusjon	51

Litteraturliste	52
Vedlegg	57

1 Innledning

1.1 Hoftebrudd og den geriatriske pasient

Hoftebrudd rammer i hovedsak eldre mennesker og påfører både den enkelte pasient og samfunnet generelt betydelige utfordringer. Imidlertid er ikke begrepet eldre mennesker ensartet, ikke minst fordi den fysiske aldringsprosessen er påvirket av mange faktorer og ikke bare av den kronologiske alderen alene. Hvis vi støtter oss til WHO's definisjon, karakteriseres pasienter eldre enn 65 år i de fleste industrialiserte land som geriatriske. Dette tilsvarer pensjonsalderen i et flertall av disse landene og kan derfor regnes som begynnelsen på alderdommen [1].

Ordet geriatri kommer fra de greske ordene *geras* og *iatreia* som betyr henholdsvis alderdom og helbredelse. I dag er det vanlig å definere geriatri som en medisinsk spesialisthelsetjeneste som konsentrerer seg om sykdommer hos gamle [2]. På bakgrunn av den demografiske utviklingen av verdens befolkning vil antallet eldre mennesker øke de kommende tiårene [3]. I henhold til beregninger utført av Eurostat vil andelen av befolkningen over 80 år i Europa vokse fra 4,1 % i 2005 til 6,3 % i 2025 og 11,4 % i 2050 [4]. Dette vil medføre et økende antall hoftebrudd og større helseutgifter [3]. De personlige kostnadene vil også være betydelige med tap av gangfunksjon og evne til å ta vare på seg selv [5].

1.2 Norge på verdenstoppen

Sammenlignet med resten av verden har landene i Skandinavia den høyeste insidensen av hoftebrudd. I Norge alene forekommer det rundt 10 000 hoftebrudd årlig og av disse er 55 % lårhalsbrudd [6]. Nasjonalt finner vi den høyeste insidensen i Oslo, og det er vist at det foreligger betydelige forskjeller i bruddhyppighet mellom by og land. Eksempelvis er risikoen for hoftebrudd 50 % større i Oslo sammenlignet med Nord-Trøndelag og Sogn og Fjordane. Hva som ligger til grunn for disse forskjellene er imidlertid ikke kjent [7-9].

Hvorfor insidensen av hoftebrudd er så stor i Norge er ikke helt klarlagt [10, 11]. Man ser at beinmassen hos norske kvinner og menn er blant de laveste i Europa. Dette i tillegg til at nordmenn er høye og har en lavere kroppsmasseindeks (KMI, vekt (kg)/høyde(m)²) enn gjennomsnittet i Europa, kan være mulige årsaksforklaringer. Andre kjente risikofaktorer som

røyking, lavt inntak av vitamin D, alkohol og manglende fysisk aktivitet kan også forklare noe av forskjellene, men forekomsten av disse risikofaktorene er for eksempel ikke annerledes i Oslo sammenlignet med områder som har en lavere innsidens av hoftebrudd [8].

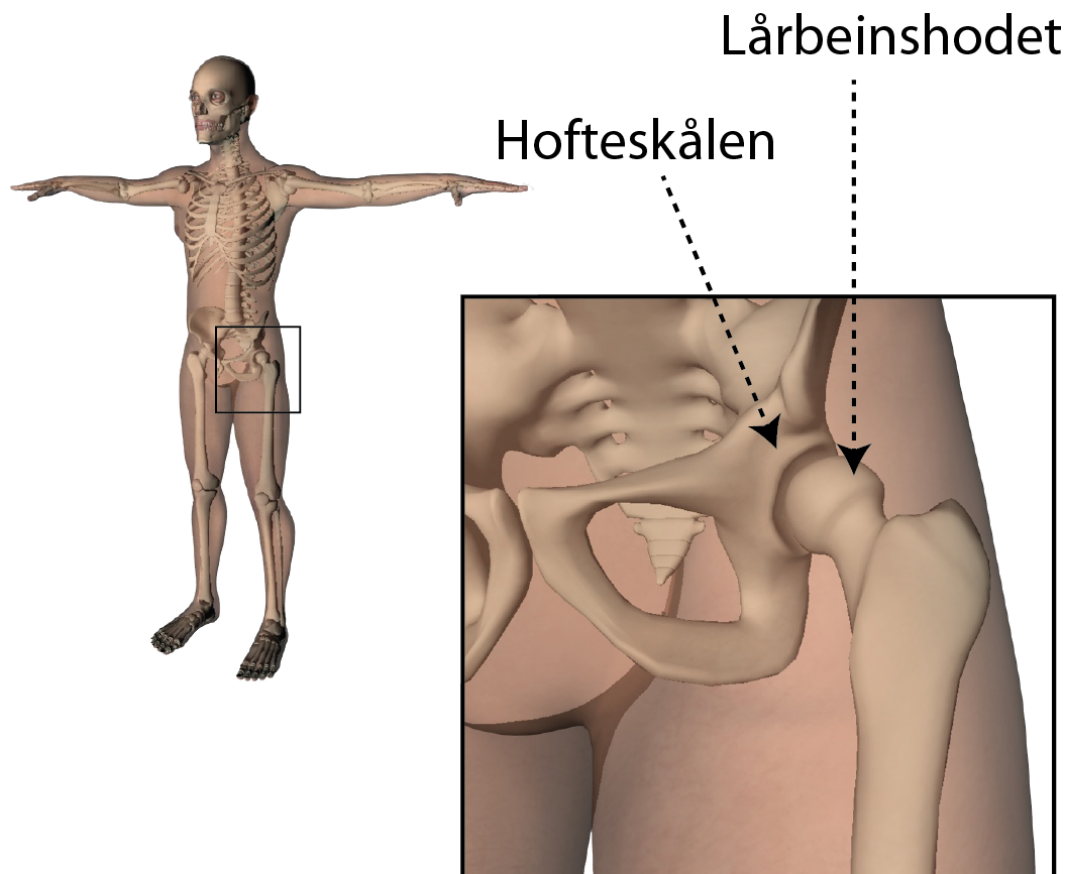
I en studie utført i Oslo registrerte man hoftebrudd med om lag ti års mellomrom i periodene 1978-79, 1988-89 og 1996-97. Den aldersjusterte bruddhyppigheten for kvinner og menn per 10 000 innbygger over 50 år var 118,0 og 44,0 i 1996-97, 124,3 og 44,9 i 1988-89 og 104,5 og 35,8 i 1978-79. Det forelå altså en økning i hyppigheten fra 1979 til 1989, men ingen økning etter dette. Det kan derfor se ut som om insidensen av hoftebrudd i Norge har stabilisert seg på et høyt nivå, i tillegg viser studier fra Sverige [12] og Finland [13] at forekomsten av hoftebrudd også har stabilisert seg i disse landene. Mulige årsaker til dette kan være forebygging av osteoporose, økt andel av innvandrere som har en lavere risiko for hoftebrudd, sunnere kosthold og mindre bruk av beroligende midler som øker risikoen for fall [8].

Det har blitt antydnet at det kalde klimaet og glatt føre kan representere en annen viktig årsak til den høye forekomsten av hoftebrudd i skandinaviske land. Studien til Lofthus og medarbeidere viste en signifikant sesongmessig variasjon i insidensen av hoftebrudd, og en korrelasjon mellom temperatur og antall brudd for perioden 1978-79. Imidlertid kunne man ikke vise den samme korrelasjonen for de senere periodene, noe som til dels ble forklart ved at det store flertallet av hoftebrudd nå skjer innendørs [8].

1.3 Hofteleddets anatomi

Hofte representerer overgangen mellom kroppen og underekstremiteten. Selve hofteleddet består av lårbeinshodet (caput femoris) som passer inn i hofteskålen (acetabulum) (figur 1). De leddbærende delene av lårbeinshodet og hofteskålen er dekket av hyalin brusk som utgjør glideflaten og som reduserer friksjonene ved bevegelse i hofteleddet samtidig som den fungerer som en støtpute. På grunn av lårbeinshodets kuleform kan leddet i prinsippet beveges i alle plan [14].

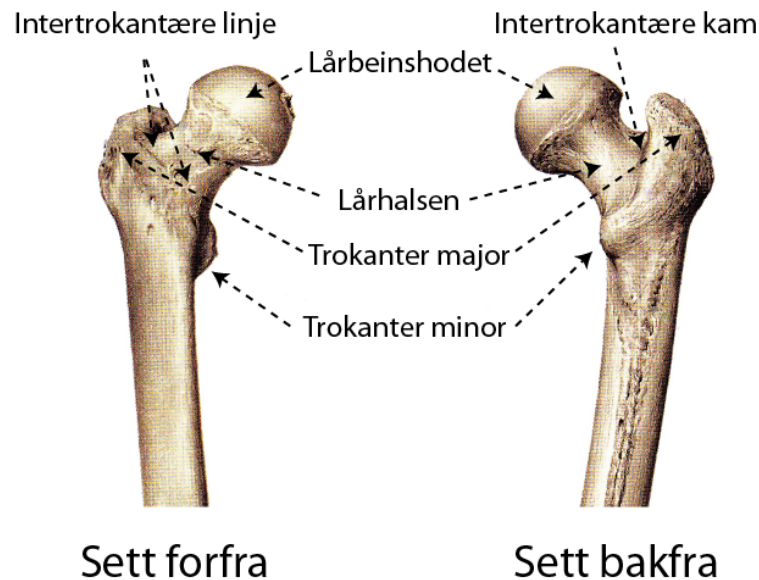
Den leddnære delen av lårbeinet er bygget opp av lårbeinshodet som går over i lårhalsen (collum femoris). Lårbeinshodet består av spongiøst (svampaktig) bein med et relativt tett



Figur 1. Hofteleddet

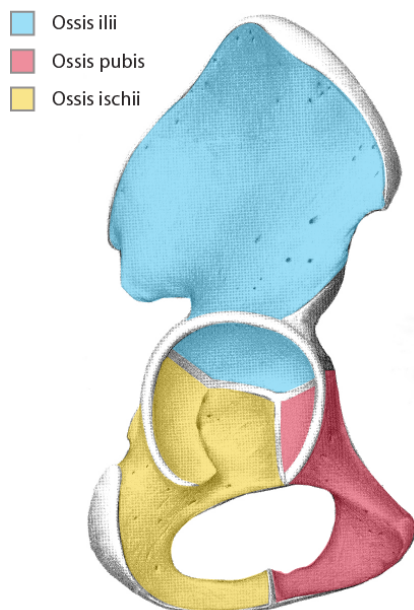
nettverk av beinbjelker (trabekler) som letter absorpsjonen og distribusjonen av vektbelastningen på det tykke ytre (kortikale) beinet av lårhalsen og lårbeinsskaftet. Lårhalsen omfatter området mellom undersiden av lårbeinshodet og den intertrokantære linjen fortil og den intertrokantære kammen baktil (figur 2). I lårhalsen kjennetegnes det spongiøse beinet av et trabekulært nettverk som er delt inn i et mediant (inn mot midten) og lateralt (ut mot siden) system. Mediant utsettes systemet hovedsakelig for kompresjonskrefter mens det lateralt må motstå strekk-krefter. Den trokantære regionen av lårbeinet består av trochanter major og minor som sammen representerer en overgang fra lårhals til lårbeinsskaft. Dette området består av et rikt nettverk med trabekulært bein som bidrar til å overføre og fordele vektbelastningen. Trochanter major og minor forankrer dessuten de store musklene i seteregionen: gluteus medius, gluteus minimus, iliopsoas og de korte utadrotatoren. Når man faller vil alle muskelgruppene rundt hofteleddet aktiveres, noe som igjen fører til at musklene rundt hofteleddet er i maksimal spenning. Dette gjør at de trokantære bruddene har en eksplosiv natur til tross for at de oftest er et resultat av lavenergiskader som fall fra egen høyde.

Området under trokanter minor (subtrokantær) danner nedre del av den trokantære regionen og består hovedsakelig av tykt kortikalt bein [15].



Figur 2. Den leddnære delen av lårbeinet

Hofteskålen dannes ved at bekkenbeinene os ilium, os ischii og os pubic vokser sammen i en Y-form (Figur 3). Hulrommet i acetabulum vender skrått fremover, utover og nedover, og rundt kanten av acetabulum ligger labrum acetabulare. Labrum bidrar til at hulrommet blir større og dypere slik at det omgir nesten 2/3 av lårbeinshodet. Dette skaper god stabilitet, men



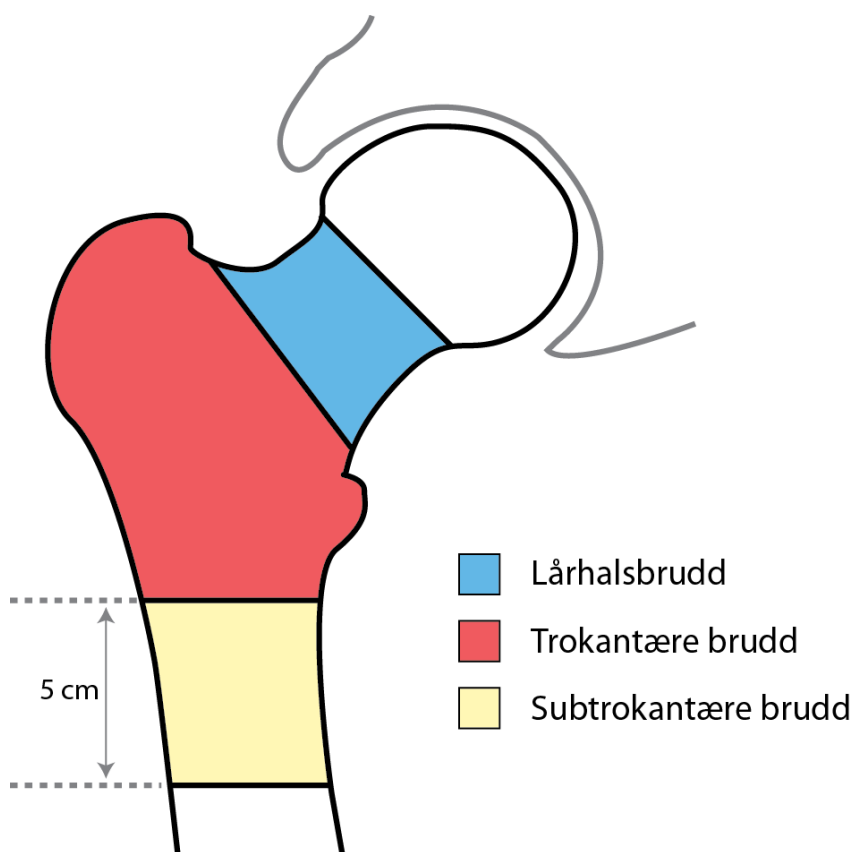
Figur 3. Acetabulum dannes av os ilium, os ischii og os pubis

begrenser samtidig bevegelsesutslagene [15]. Leddkapselen som omgir hofteleddet er festet på bekkensiden til labrum og hofteskålen. På lårbeinssiden er kapselen festet fortil til den fremre intertrokantære linjen og på baksiden til innsiden (medialsiden) av trokanter minor og til den leddnære halvdel av lårhalsen. Dette betyr at hele den fremre delen av lårhalsen i tillegg til halvparten av bakre del ligger innenfor leddkapselen. Brudd innenfor dette området kalles derfor mediale eller intrakapsulære lårhalsbrud [15].

1.4 Hva er et hoftebrudd?

Betegnelsen hoftebrudd brukes om brudd i den øvre enden av lårbeinet og defineres som ethvert brudd mellom leddbrusken og ned til 5 cm under trokanter minor [16]. Bruddene kan deles inn i tre kategorier i henhold til den anatomiske lokalisasjonen av bruddet: **trokantære** og **subtrokantære** brudd ligger ekstrakapsulært, dvs. utenfor leddkapselen.

Lårhalsbruddene kan ligge både intra- og ekstrakapsulært (figur 4). Intrakapsulære lårhalsbrudd betegnes ofte som mediale brudd, mens ekstrakapsulære lårhalsbrudd kalles laterale brudd, denne forskjellen har også klinisk betydning fordi behandlingen ikke alltid er den samme [17, 18].



Figur 4. Klassifisering av hoftebrudd.

Samlingen av bruddene i øvre ende av lårbeinet i en felles betegnelse, hoftebrudd, er hensiktsmessig fordi bruddene deler mange fellestrekk i forhold til epidemiologi, risikofaktorer, skademekanisme, klinisk presentasjon, rehabilitering og dødelighet [19]. Brudd i bekkensålen som har et helt annet sykdomspanorama faller derimot ikke inn under

hoftebruddsbegrepet. Hoftebrudd kan også deles inn etter graden av feilstilling (dislokasjon) og omfanget av knusning i bruddet (kommunisjon). En slik inndeling er også av interesse fordi behandlingsresultatene avhenger både av bruddtype og graden av feilstilling [18, 19].

1.4.1 Lårhalsbrudd (Fractura colli femoris)

De anatomiske forholdene har stor betydning for tilhelingen av lårhalsbrudd. Lårbeinshodet får sin blodtilførsel gjennom retinakulære blodårer som går ut fra arteria circumflexa femoris medialis. Arterien løper på bakre del av den intertrokantære ryggen, og krysser så leddkapselen i nivå med lårhalsen eller i overgangen mellom lårhalsen og lårbeinshodet. En liten del av lårbeinshodet får dessuten sin blodtilførsel fra blodårer som går parallelt med ligamentum teres, et ligament som ligger innenfor leddkapselen og som festes til lårbeinshodet fra sitt utspring sentralt i hofteskålen. Blodtilførselen til lårbeinshodet avhenger derfor i hovedsak av retinakulære kar, og dette gjør at blodtilførselen er svært utsatt ved brudd i lårhalsen. Intrakapsulære brudd og da spesielt bruddene med stor feilstillingen, kan ødelegge blodforsyningen, noe som igjen kan føre til at lårbeinshodet dør og langsomt går i oppløsning (avaskulær nekrose) [17, 18, 20]

Flere ulike klassifikasjonssystemer for inndeling av lårhalsbrudd har blitt utarbeidet, men i dag er det Gardens klassifikasjonssystem som er mest brukt. Garden delte lårhalsbruddene inn i fire grupper basert på graden av dislokasjon [21]. En rekke studier har imidlertid vist at Garden klassifikasjonssystem mangler pålitelighet og at det foreligger stor variasjon mellom bedømmingen til ulike observatører, men også hos samme observatør (lav inter- og intraobservatør reliabilitet). Det har derfor vist seg mest hensiktsmessig å forenkle inndelingen til udislokerte (Garden I og II) og dislokerte brudd (Garden III og IV), en inndeling som har vist seg å være både pålitelig og reproducerbar [19, 20, 22].

1.4.2 Trokantære brudd (Fractura pertrochanterica)

De trokantære bruddene ligger i tilknytning til trokanter major og minor som er to lårbeinskener i den øvre enden av lårbeinet utenfor leddkapselen [23]. De ekstrakapsulære bruddene rammer ikke blodtilførselen til lårbeinshodet, og er til forskjell fra lårhalsbruddene ikke assosiert med komplikasjoner som avaskulær nekrose. Dessuten har store muskelmasser sitt utspring i trokanterregionen, noe som gjør at området er rikt vaskularisert og prognosen for tilheling av trokantære brudd er svært god. Ulempen er at pasientene med trokantære

brudd i større grad utsettes for blodtap i forkant av den kirurgiske behandlingen [17, 18]. Subtrokantære brudd regnes ofte med til de trokantære bruddene, men opptrer mer sjeldent og er oftere et resultat av høyenergiskader. Subtrokantære brudd kan gi store blødninger og medfører en større risiko for bløtdels komplikasjoner, i tillegg kan bruddene være vanskeligere å behandle rent kirurgisk [19, 23]. Det finnes flere ulike klassifikasjonssystemer for inndelingen av trokantære brudd som har vært benyttet i klinisk praksis. I 1990 ble imidlertid AO klassifikasjonssystemet etablert, og det er denne inndelingen som i dag er mest utbredt. Studier har vist at en forenkling av AO klassifiseringen med bruk av bare tre grupper er pålitelig og reproducerbar (A1, A2 og A3): Gruppene betegnes også ofte som stabile (A1), ustabile (A2) og intertrokantære brudd (A3). Brudd som i sin helhet ligger under trokanter minor kalles subtrokantære [24, 25].

1.5 Hvordan oppstår hoftebrudd

Årsakene til hoftebrudd er en kombinasjon av lav beinmasse tetthet (BMD), ustøhet og falltendens [18]. Omtrent 90-95 % av hoftebruddene er forårsaket av fall, men ikke alle fall fører til skade og det har blitt beregnet at bare rundt 1 % av fallene hos eldre kvinner resulterer i hoftebrudd [26]. Skademekanismen er som oftest et direkte slag mot trokanterområdet og sannsynligheten for om man pådrar seg et brudd i hoften påvirkes av energien i fallet og om treffpunktet er på, eller nær hoften. Et fall ned på setemuskel vil som regel beskytte mot brudd eller gi opphav til kompresjonsfrakturer i ryggen. Hoftebrudd opptrer nesten alltid i forbindelse med lavenergiskader, det vil si fall fra stående høyde uten at sterke ytre krefter er involvert [10, 26]. Som regel rammes pasienter som har BMD under normale verdier, selv om kriteriene for diagnosen beinskjørhet (osteoporose) ofte ikke er oppfylt. I sjeldne tilfeller kan det dreie seg om høyenergiskader slik at hoftebrudd også kan ramme pasienter med normal BMD. Hoftebrudd kan også forekomme uten forutgående traume, som for eksempel ved stressfrakturer (langvarig ensidig belastning) eller ved patologiske frakturer (brudd i bein som er rammet av kreftsykdom) [19].

1.6 Risikofaktorer for hoftebrudd

1.6.1 Alder

Insidensen av hoftebrudd øker med alderen hos kvinner og menn, og spesielt etter fylte 70 år [26, 27]. Taylor og medarbeidere har vist at for hver fem års økning i alder vokser hasard ratio (HR) med 1,8, det vil si nesten en fordobling i risiko [28]. Denne økningen kan til dels forklares ved det aldersbetingete tapet av BMD i lårbeinet i tillegg til at falltendensen er større ved høyere alder. Dessuten har eldre flere tilleggssykdommer (komorbiditet) [26, 27]. Det er sjeldent man ser lårhalsbrudd før 60 års alderen. Bare rundt 4 % av pasientene er under 60 år, og de fleste av disse har en eller flere risikofaktorer for lav BMD eller økt falltendens [8, 29].

1.6.2 Kjønnforskjeller og hormonelle faktorer

Kvinner er tilsynelatende mest utsatt for hoftebrudd [30]. Antallet hoftebrudd hos kvinner i ulike aldersgrupper i Europa og USA er omtrent det dobbelte av antallet hos menn i samme aldersgruppe [27], og en rekke studier har vist at forekomsten av hoftebrudd hos kvinner og menn ligger på rundt 2:1 [26, 31]. Samtidig foreligger det også regionale forskjeller, og forholdstallet i den svarte befolkningen i USA og i Sør-Afrika er til sammenlikning 1:1 [31].

Forskjellen i risiko for hoftebrudd mellom kvinner og menn kan til dels forklares ved at kvinner har en høyere gjennomsnittlig levealder, og dermed har flere forventede leveår. Dessuten har kvinner et relativt høyere beinmassetap sett i forhold til alder etter overgangsalderen når østrogenproduksjon i ovariene avtar. Tilsvarende vil sykdommer som gir hormonelle forstyrrelser, f.eks. primær eller sekundær amenoré, hypertyreose, hyperadrenokortisisme, og primær og sekundær hypogonadisme, også gi en økt risiko for hoftebrudd [26, 27, 31].

1.6.3 Demografiske faktorer

Flere studier har vist at hyppigheten av hoftebrudd avhenger både av geografi og etnisitet. [26]. Generelt har land i nord en høyere forekomst sammenlignet med land i sør [26, 32]. Det er også vist at forekomsten av brudd er høyere hos hvite skandinaviske kvinner enn nordamerikanske kvinner i samme aldersgruppe [26, 27]. Livstidsrisiko i USA for hoftebrudd etter fylte 50 år har blitt anslått til å være 40 % hos kvinner og 13 % hos menn. Tilsvarende er

tallene for svenske innbyggere 46 % hos kvinner og 22 % hos menn [33]. I tillegg er livstidsrisiko og aldersspesifikk risiko for hoftebrudd blant svarte menn og kvinner omtrent 50 % av risikoen hos kaukasiere. Flere forfattere har rapportert at denne forskjellen skyldes at beinmassen er høyere blant den svarte befolkningen sammenlignet med den hvite [31].

1.6.4 Institusjonalisering

Risikoen for hoftebrudd er høyere blant eldre som bor på sykehjem sammenlignet med de som bor hjemme. I Washington fant man at den alders- og kjønnsjusterte insidensen av hoftebrudd hos sykehjemsbeboere var 23 av 1000 per år sammenlignet med 5,7 av 1000 per år hos eldre som bodde hjemme [34]. Det er også blitt rapportert at den relative risikoen for hoftebrudd i aldersgruppen 70-74 er 5,8 ganger større hos institusjonaliserte personer [31]. Eldre på sykehjem har en høyere forekomst av somatiske og kognitive svekkelser som bidrar til økt risiko for fall og brudd. Andre potensielle årsaksfaktorer er høy alder, dårlig gangfunksjon, lav KMI, redusert syn, lavt aktivitetsnivå og bruk av diuretika eller psykotrope medisiner [35].

1.6.5 Lav beinmassetetthet

En av de viktigste risikofaktorene for hoftebrudd er lav BMD. BMD er et mål på mengden kalsium og fosfat per beinvolum og beregnes ved hjelp av en røntgenundersøkelse. Hos unge mennesker øker beinmassen med alderen og når sitt maksimum i 20-30 års alderen. Beinmassen senere i livet er i stor grad avhengig av hvor høy den maksimale beinmassen var og i mindre grad av det aldersbetingete beinmassetapet. Arv har stor betydning for hvor stor den maksimale beinmassen blir, og mange hevder at reduksjon i beinmasse kan starte allerede i tidlig voksen alder hos begge kjønn. Kvinner oppnår en lavere maksimal beinmasse, og tapet av beinmasse inntreffer sannsynligvis på et tidligere tidspunkt sammenlignet med menn [10, 31].

1.6.6 Osteoporose

Osteoporose er en skjelettsykdom som er karakterisert ved lav BMD og endringer av beinets mikroarkitektur med nedbryting av beinvev samt reduksjon av mekaniske styrke. Osteoporose må imidlertid skilles fra den aldersbetingede reduksjonen av beinmasse som er en naturlig del av aldriingsprosessen [33, 36]. Det har blitt antydnet at så mange som en av tre kvinner og en av åtte menn over 50 år har osteoporose [16]. I 1994 introduserte WHO en ny definisjon av

osteoporose basert på målinger av BMD uttrykt i SD (standardavvik) kalt T-score. Osteoporose ble definert som BMD 2,5 standardavvik under gjennomsnittet for friske, unge voksne kvinner. Det finnes to typer osteoporose: primær og sekundær. Når det gjelder primær osteoporose er denne et resultat av den naturlige aldringsprosessen, postmenopausal status og livsstilsfaktorer. Sekundær osteoporose opptrer som følge av underliggende sykdom eller som resultat av medikamentbehandling. Blant annet kan bruk av kortikosteroider (prednisolon) som reduserer BMD gi en slik sekundær osteoporose [10, 33].

I tillegg til utredningen av osteoporose kan BMD også brukes til å beregne risiko for brudd. Man har vist at bruddrisikoen fordobles for hver standardavvik i T-score som BMD reduseres, og pasienter med en T-score på $-2,5$ SD målt i hoften vil ha en 5-6 ganger økt risiko for hoftebrudd [37].

Enkelte sykdommer som revmatoid artritt, hyperparatyreoidisme, diabetes mellitus, hyperthyreose og Cushing syndrom er assosiert med utviklingen av osteoporose. Dessuten kan andre osteoporotiske faktorer som blant annet lite kroppsfett, lavt kalsiuminntak og høyt alkoholinntak gi en økt risiko for hoftebrudd [31, 37].

1.6.7 Røyking

Det er godt dokumentert at røyking er assosiert med en reduksjon i BMD hos menn og hos postmenopausale kvinner, og en metaanalyse har vist at risikoen for hoftebrudd er større hos røykere. Hos kvinner under 50 år var risikoen for hoftebrudd like stor blant røykere og ikke-røykere, men ved høyere alder var risikoen for hoftebrudd større hos røykere [38].

Resultatene fra en dansk prospektiv kohortstudie viste dessuten at røykeslutt reduserte risikoen for hoftebrudd hos menn etter fem år, imidlertid vedvarte den forhøyede risikoen hos de kvinnelige røykerne [39].

Røyking påvirker BMD indirekte gjennom nedsatt kalsiumabsorpsjon fra tarmen. I tillegg gir røyking en økt metabolisme og reduserer produksjon av østrogen. Røyking medfører dessuten en høyere risiko for blant annet hjerte- og karsykdom som igjen sekundært kan føre til falltendens og inaktivitet [39].

1.6.8 Polyfarmasi og bruk av medisiner

Polyfarmasi er definert som samtidig bruk av flere legemidler. Definisjonen er imidlertid ikke entydig bestemt med hensyn til antall medikamenter som oppfyller begrepet og det foreligger en viss variasjon i litteraturen [40]. Zierye og medarbeidere rapporterte at etter å ha justert for tilleggssykdommer og funksjonsnedsettelse var polyfarmasi en signifikant risikofaktor for fall hvis pasienten inntok mer enn et legemiddel assosiert med falltendens [41].

Hovedgruppene av legemidler som er sterkest assosiert med hoftebrudd (eller indirekte gjennom økt falltendens) er psykotrope: benzodiazepiner, antidepressiva, og antipsykotika. Antiepileptika og blodtrykksenkende medisiner har til sammenligning en svakere assosiasjon [42].

Det er vist at benzodiazepiner øker risikoen for fall og brudd hos eldre mennesker og at dette spesielt gjelder legemidler med lang halveringstid [43]. Imidlertid har Wagner og medarbeidere rapportert at innsidens av hoftebrudd ved bruk av benzodiazepiner med kort halveringstid ikke er lavere enn ved behandling med langtidsvirkende benzodiazepiner. Dette kan bety, i kontrast til tidligere undersøkelser, at benzodiazepiner med kort halveringstid ikke nødvendigvis er tryggere å bruke. Årsaken til dette kan være at de kortidsvirkende medikamentene er assosiert med større kognitiv dysfunksjon, raskere toleranseutvikling og mer alvorlige seponeringssymptomer [44]. Risikoen for hoftebrudd ser ut til å være størst de første to ukene etter oppstart og avtar deretter [43].

Antidepressiva, spesielt trisykliske (TCA) og selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), ser ut til å være assosiert med en forhøyet risiko for hoftebrudd. En del pasienter som bruker TCA opplever kardiovaskulære (ortostatisk hypotensjon) og antikolinerge bivirkninger (synsforstyrrelser) som øker risikoen for fall. TCA er dessuten kjent for å blokkere Na^+ , Ca^{2+} og K^+ kanaler i hjertet som igjen kan føre til arytmier [45]. SSRI regnes som like effektive som TCA men gir tilsynelatende færre bivirkninger. Imidlertid er SSRI preparater assosiert med økt risiko for synkope, ortostatisk hypotensjon og svimmelhet og da spesielt i begynnelsen av behandlingen [45]. Dessuten kan både SSRI og TCA påvirke søvnmønsteret. En annen forklaring kan være den effekten antidepressiva har på beinfysiologien. Funksjonelle serotonin reseptorer og transportproteiner er lokalisert på osteocytter, og *in vitro* stimulering av serotonin reseptorene gir proliferasjon av forløperne til osteoblastene. Dermed

vil legemidler som hemmer reopptaket av seretonin kunne påvirke beinmetabolismen og ha en negativ innvirkning på beinets mikroarkitektur [45].

Antipsykotiske legemidler er også assosiert med økt risiko for hoftebrudd, og det kan se ut som bruk av typiske antipsykotika medfører en høyere risiko sammenlignet med atypiske antipsykotika. Ekstrapyramidale bivirkninger i form av ufrivillige bevegelser, skjelvninger og endring av muskeltonus kan forklare en økt falltendens. Samtidig kan også de antikolinerge egenskapene, ledningsforstyrrelser i hjertet (forlenget QT-intervall) og effekten på alfa-adrenerge reseptorer (ortostatisk hypotensjon) bidra til at risikoen for hoftebrudd er større [46].

Medikamenter mot hjerte- og karsykdom er blant de mest brukte legemidlene hos eldre, og det har vært publisert enkelte studier som assosierer bruk av disse preparatene med økt risiko for hoftebrudd. Spesielt bruk av blodtrykksmedisiner kan gi økt falltendens og ikke minst ved overbehandling hos eldre med for lavt blodtrykk til følge. Imidlertid foreligger det mange ulike typer blodtrykksmedisiner med forskjellige virkningsmekanismer, og eventuelt økt risiko for hoftebrudd er ikke klarlagt [42].

Loop diuretika er et mye brukt legemiddel ved behandling av ødemer som følge av hjertesvikt, nyresvikt og levercirrhose (skrumplever). I tillegg til virkningen på hjerte-karsystemet, påvirker loop diuretika kalsium homeostasen ved å øke renal ekskresjon av kalsium [47]. Rejnmark og medarbeidere rapporterte at loop diuretika var assosiert med økt risiko for hoftebrudd med en justert odds ratio (OR) på 1,16. Bruk av furosemid var assosiert med en høyere risiko sammenlignet med bruk av bumetanid [47].

I flere studier er bruk av kortikosteroider vist å gi et økt beintap og dermed økt risiko for beinbrudd. Risikoen for utvikling av steroid påført osteoporose er avhengig av dose, lengden på behandlingen og om behandlingen gis kontinuerlig eller intermitterende. Beintapet skjer imidlertid raskt ved bruk av kortikosteroider [37].

Kolinesterasehemmere brukes vanligvis til behandling av Alzheimers sykdom og Alzheimer relatert demens. Selv om bruken er økende er det fremdeles omdiskutert om den kliniske effekten kan forsvare kostnadene knyttet til foreskrivingen av medikamentet. Imidlertid har det vært mindre oppmerksomhet knyttet til deres bivirkningsprofil. Kolinesterasehemmere kan gi anfall med tap av bevissthet (synkope), og slike episoder kan resultere i fallskader. Gill og medarbeidere har vist at skader som følge av synkope er vanligere hos pasienter behandlet

med kolinesterasehemmere, og at disse pasientene hadde en økt risiko for hoftebrudd sammenlignet med pasienter som ikke brukte kolinesterasehemmere [48].

1.6.9 Tidligere brudd

I en prospektiv kohortstudie blant friske kvinner over 70 år fant man at pasienter som tidligere hadde pådratt seg brudd som følge av lavenergiskader hadde en økt risiko for å pådra seg nye brudd [49]. Tilsvarende viste en systematisk gjennomgang utført av Klotzbuecher og medarbeidere at tidligere brudd i overarm, håndledd og rygg også økte risikoen for hoftebrudd [50].

1.6.10 Høyde og vekt

Høyde og vekt er blitt identifisert som en av risikofaktorene for hoftebrudd. I en populasjonsbasert kasus- kontroll undersøkelse blant svenske kvinner hadde høye kvinner (≥ 169 cm) en OR på 3,16 for å pådra seg hoftebrudd sammenlignet med kvinner som hadde en kroppshøyde lavere enn 159 cm. Denne sammenhengen ble forklart ut fra biomekaniske forhold ved at hoftens lengdeakse (avstanden fra trokanter major til indre bekkenbrem) er større hos høye kvinner. Kraftene som virker på en intakt trokanterregion vil bli overført til lårhalsen. Lårhalsen ligger i motsetning til lårbeinshodet utenfor bekkenskålens beskyttelse og kraftene vil være større dersom lårhalsen er lang. Økt risiko for hoftebrudd hos høye personer kan også forklares ved at den potensielle energien som frigjøres i fallet er større [51].

Lav KMI er en viktig risikofaktor for lavenergibrudd, spesielt ved KMI under 22 kg/m^2 . Dette kan til dels forklares ved at lav KMI er assosiert med lav beinmasse [10]. Det kan også være slik at beskyttelsen fra den myke vevsputen i hofteregionen som absorberer noe av kraftene når man treffer bakken er mindre effektiv hos tynne personer. I den svenske undersøkelsen til Fahramand og medarbeidere viste man dessuten at vektøkning i løpet av voksen alder var sterkt beskyttende mot hoftebrudd når man sammenlignet med individer som hadde liten endring av vekten (-3 til 3 kg). De med betydelig vektøkning (≥ 12 kg) hadde en markant redusert risiko for hoftebrudd med en OR på 0,35. Vekttap var derimot assosiert med økt risiko for hoftebrudd [51].

1.6.11 Ulike risikofaktorer for lårhalsbrudd og trokantære brudd

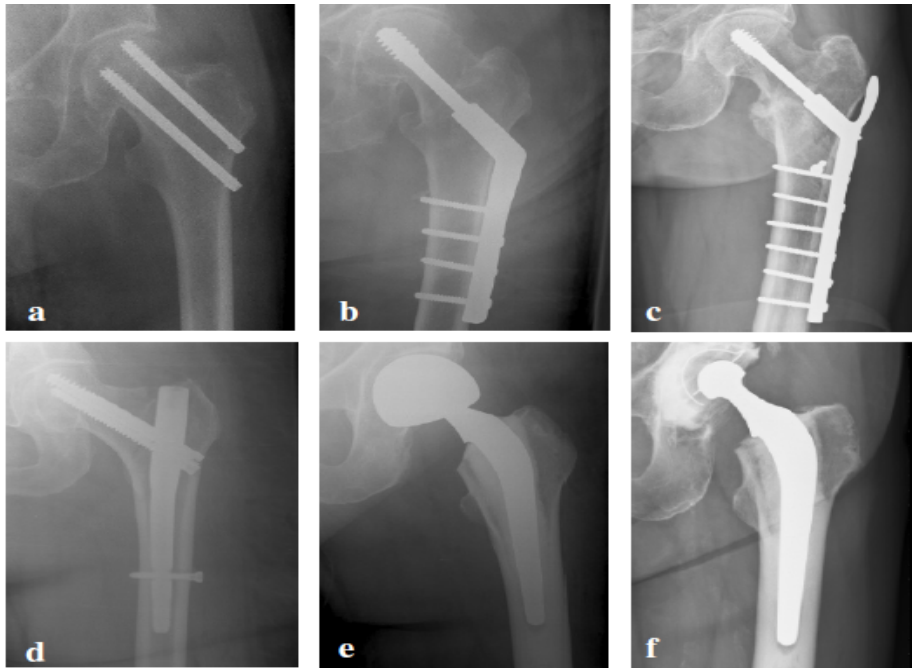
Lårhalsbrudd og trokantære brudd blir vanligvis betraktet som en ensartet gruppe ved epidemiologiske studier. Imidlertid har enkelte påpekt at bruddene kan ha forskjellige årsaksforklaringer og risikofaktorer. Blant annet er beintettheten i trokanter området lavere hos pasientene med trokantære brudd sammenlignet med pasientene som pådrar seg lårhalsbrudd. Det er også blitt rapportert at trokantære brudd i større grad skjer innendørs [52, 53].

1.7 Behandling av hoftebrudd

Hoftebrudd er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet. Pasienter med andre lidelser som hjertesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), og diabetes er spesielt utsatt for dødelighet. Redusert funksjonsnivå og kognitiv svikt fører også til en betydelig økt risiko for komplikasjoner. Langvarig sengeleie kan resultere i infeksjonssykdommer, blodpropp og trykksår. Hovedmålet med behandlingen er derfor å gi smertelindring samtidig som man må sørge for at pasienten kommer seg raskt opp på beina [54, 55].

1.7.1 Behandling av lårhalsbrudd

Lårhalsbrudd behandles enten med innsetting av en hemiprotese eller ved at bruddet manipuleres på plass (reponeres) og så fikseres med skruer eller nagler (osteosyntese). En rekke studier har imidlertid vist at protesekirurgi hos pasienter med dislokerte brudd gir bedre funksjonelle resultater og reduserer risikoen for nye operasjoner, og de fleste dislokerte lårhalsbrudd behandles i dag med en hemiprotese [56, 57]. Unntaket er unge pasienter (yngre enn 65 år) hvor man ofte vil forsøke å bevare hofteleddet ved å utføre en osteosyntese eller hvor man setter inn en totalprotese. Når det gjelder udislokerte brudd vil disse i hovedsak behandles med lukket reposisjon og osteosyntese. Ulempen ved osteosyntese er at svært mange av pasientene senere må opereres på nytt som følge av manglende tilheling eller avaskulær nekrose [56, 58], men risikoen er betydelig lavere for udislokerte brudd og ligger på rundt 8-24 % [59]. Den største ulempen ved protesekirurgi er at komplikasjonene ofte er svært alvorlige for de som blir rammet til tross for at færre må opereres på nytt. Blant annet vil rundt 7 % av pasientene få en hofteinfeksjon etter operasjonen som i mange tilfeller kan være svært alvorlig.



Figur 5 [55]. Røntgenbildene viser forskjellige type implantater:

- a. Osteosyntese med to skruer
- b. Osteosyntese med glideskrue
- c. Osteosyntese med glideskrue og trokantær støtteplate
- d. Osteosyntese med nagle gjennom margkanalen
- e. Hemiprotese (erstatter lårhalsen og lårbeinshodet)
- f. Totalprotese (erstatter lårhalsen, lårbeinshodet og hofteskålen).

1.7.2 Behandling av trokantære brudd

Glideskrue (collumskrue) og plate er det mest brukte implantatet ved behandling av trokantære og subtrokantære brudd i Norge (84 %) [60]. Glideskruen som settes inn i lårbeinshodet gjennom lårhalsen er festet til en plate som så skrues fast til lårbeinsskaftet. Denne platen gir god støtte for glideskruen som dessuten kan gli gjennom platen for å sikre evne til sammenstukning (kompresjon) av bruddet. I tillegg vil man ved flerfragmentære brudd ofte sette på en ekstra støtteplate [54, 55]. Enkelte trokantære brudd og da spesielt de som ligger subtrokantært, kan bli behandlet med en skrue gjennom margkanalen (intramedullær) og rundt 11 % av alle trokantære brudd i Norge får en intramedullær skrue

[55, 60]. Generelt er risikoen for reoperasjoner ved behandling av trokantære brudd betydelig lavere sammenlignet med behandlingen av lårhalsbrudd.

1.7.3 Konservativ behandling

Nesten alle lårhalsbrudd behandles operativt. Konservativ behandling med avlastning kan være aktuelt i enkeltstående tilfeller hos pasienter med brudd uten særlig feilstilling, men langvarig sengeleie skal i alle tilfeller unngås. Risiko for økt feilstilling (sekundær dislokasjon) ved konservativ behandling av lårhalsbrudd uten feilstilling er dessuten svært høy (20-60 %) [19, 29]. Risiko for sekundær dislokasjon av konservativt behandlede trokantære brudd uten feilstilling ligger på rundt 12.5 % [61], og konservativ behandling av trokantære brudd kan i likhet med lårhalsbrudd være aktuelt i enkeltstående tilfeller.

Pasienter som pådrar seg hoftebrudd har en stor risiko for dannelsen av blodpropp etter operasjonen (postoperativt). Lavmolekylært heparin som kan hindre dannelsen av blodpropp gis derfor som forebyggende behandling ved alle sykehus i Norge. Dessuten er det en sentral del av behandlingen å legge til rette for rask mobilisering. Dette innebærer også at man fanger opp eventuelle komplikasjoner slik at man unngår at pasienten blir sengeliggende [18, 29, 54].

1.8 Hoftebrudd og mortalitet

Hoftebrudd er assosiert med tidlig institusjonalisering i tillegg til høy morbiditet og mortalitet [9]. Dette gjør at hoftebrudd bør anses som en alvorlig folkesykdom på lik linje med hjerteinfarkt, hjerneslag og kreft. Hoftebrudd fører også til tap av selvstendighet og svært mange av pasientene klarer ikke å gjenvinne sitt tidligere funksjonsnivå [62]. Flere studier har dessuten vist at pasienter med hoftebrudd har en over dobbelt så høy dødelighet sammenlignet med pasienter uten brudd [16]. Imidlertid kan ikke den dårlige prognosen skyldes hoftebruddet alene siden bruddene i hovedsak rammer gamle og syke pasienter som i utgangspunktet har en høy morbiditet og mortalitet av andre årsaker [63].

1.8.1 Alder, kjønn og bruddtidspunkt

Flere arbeider har vist at mortaliteten øker med høyere alder og at dødeligheten hos menn er større enn hos kvinner [16, 64-66]. En prospektiv kohortstudie utført i Nord-Trøndelag rapporterte at mortaliteten det første året etter hoftebruddet var 31 % for menn og 17 % hos

kvinner [67]. Den kjønnsbetingede forskjellen i dødelighet var dessuten signifikant også etter at man har justert for en kortere forventet levealder hos menn [9]. Årsakene til at menn har en høyere dødelighet sammenlignet med kvinner er ikke kjent. Noen har antydnet at menn har flere sykdommer enn kvinner, men en annen studie fant at dødeligheten to år etter hoftebruddet var dobbelt så stor hos menn, uavhengig av alder, tilleggsykdommer og funksjonsnivå. Sårbarhet overfor infeksjoner (lungebetennelse, urinveisinfeksjon og blodforgiftning) kan være en mulig årsak til den observerte kjønnsforskjellen [68].

Forsen og medarbeidere har vist at mortaliteten hos pasienter med hoftebrudd yngre enn 75 år de første tre månedene etter bruddet er henholdsvis ni og fem ganger høyere hos menn og kvinner, sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Dødeligheten hos kvinner i aldersgruppen 75-84 år var seks ganger høyere de første tre månedene, mens den til sammenligning var fem ganger høyere hos menn. Etter tre måneder var mortaliteten betydelig redusert, men vedvarte allikevel signifikant forhøyet i hele ni år hos kvinner og fem år hos menn. Hos kvinner eldre enn 85 år fant man ingen økt mortalitet etter tre måneder, mens mortaliteten hos menn i samme aldersgruppe var høyere i inntil ett år etter bruddet [67].

Richmond og kollegaer viste at mortaliteten var høyest blant menn de første tre månedene etter bruddet, og at mortaliteten deretter gradvis ble redusert [62]. Dette har senere også blitt vist av Holvik og medarbeidere [9], og i hovedsak har de fleste studiene som har undersøkt kort og langsiktig mortalitet vist at mortaliteten er størst de første seks til tolv måneder etter bruddet [62, 69]. Tosteson og medarbeidere viste at risiko for både tidlig (seks måneder etter bruddet) (HR 11,6) og sen mortalitet (seks måneder eller mer etter bruddet) (HR 1,37) var signifikant forhøyet når modellen ble justert for alder, kjønn og rase. Hvis man derimot også justerte for andre faktorer som helsestatus før bruddet, funksjonsnivå og sosioøkonomisk status var det bare mortaliteten de første seks månedene som var signifikant forhøyet [63]. I Norge er mortaliteten det første året etter hoftebruddet hos pasienter eldre enn 65 år rapportert å være rundt 23 % [9, 64]. Den høye mortaliteten i et kort tidsperspektiv kan være forårsaket av skaden i kombinasjon med det kirurgiske inngrepet og tap av funksjon, mens den langsiktige mortaliteten i større grad anses å skyldes tilleggsykdommer [67].

1.8.2 Beinmassetetthet

BMD reduseres med alderen hos begge kjønn, og en prospektiv studie utført i Sverige viste at lav BMD utgjorde en risikofaktor for dødelighet hos begge kjønn etter å ha justert for

tradisjonelle risikofaktorer (kjønn, alder, bosituasjon) og tilleggssykdommer (hjerte- og kar sykdom, hjerneslag, diabetes og kreft) [70]. Assosiasjonen mellom lav BMD og dødelighet kan i en viss grad forklares ved økt risiko for bruddskader, men det foreligger sannsynligvis ingen kausal sammenheng mellom lav BMD og mortalitet. Imidlertid kan BMD være en markør for generell helsestatus og aldring. Redusert BMD kan også være assosiert med livsstilsfaktorer som røyking, kosthold og mosjon, og det er vist at fysisk aktivitet, redusert tobakksrøyking og et balansert kosthold hos eldre pasienter kan ha en viktig innflytelse på BMD og dødelighet i tillegg til KMI [70].

1.8.3 Institusjonalisering

Harris og medarbeidere viste i en prospektiv studie at sykehjemsbeboere hadde en økt dødelighet etter hoftebrudd sammenlignet med pasienter som ikke bodde på sykehjem. Denne forskjellen var størst de første tretti dagene etter bruddet og minst etter tolv måneder [71]. Tilsvarende har også en norsk studie som ble utført på Diakonhjemmet sykehus vist at pasienter som bor på sykehjem har en høyere mortalitet etter hoftebrudd [9]. Den økte dødeligheten som har blitt observert kan være et resultat av at sykehjemsbeboere har flere tilleggssykdommer sammenlignet med hjemmeboende [71].

1.8.4 Type hoftebrudd

En rekke studier har undersøkt mortaliteten hos pasienter med hoftebrudd, men kun et mindretall av disse har sammenlignet mortaliteten hos pasienter med ulike typer hoftebrudd. Todd og medarbeidere rapporterte at 15 % av pasientene som hadde intrakapsulære brudd og 22 % av pasientene som hadde ekstrakapsulære brudd døde i løpet av 90 dager [65]. En prospektiv studie som sammenlignet udislokerte og dislokerte lårhalsbrudd med stabile og ustabile trokantære brudd fant at mortaliteten etter seks måneder var signifikant lavere hos pasientene med udislokert lårhalsbrudd (5,7 %) og høyest hos pasientene med dislokerte lårhalsbrudd (15,8 %). Man viste samtidig at udislokerte lårhalsbrudd i større grad forekom blant yngre pasienter med et høyere funksjonsnivå, mens ustabile trokantære brudd rammet eldre pasienter med et dårligere funksjonsnivå [72]. Richmond og medarbeidere viste at mortaliteten hos pasienter med lårhalsbrudd var signifikant lavere sammenlignet med trokantære brudd i en periode på inntil to år [62]. Tilsvarende resultater har blitt vist for den postoperative mortaliteten og mortaliteten etter ett år [73].

1.8.5 Behandling

Faktorer knyttet til behandlingen på sykehuset som tidspunktet for operasjonen og type kirurgi kan også ha innflytelse på mortaliteten. Enkelte studier har vist at pasienter som opereres innen 48 timer etter bruddet har en lavere mortalitet sammenlignet med pasienter som opereres etter 48 timer, men dette er svært omdiskutert [16]. Det kan også være slik at enkelte pasienter har en medisinsk tilstand som bør stabiliseres til tross for at dette medfører en utsettelse av operasjonen [9], og en annen studie fant ingen lavere dødelighet hos pasienter operert innen 24 timer [74]. Man viste imidlertid at tidlig kirurgi var assosiert med mindre smerter, redusert liggetid og sannsynligvis færre komplikasjoner hos pasienter som var medisinsk stabilisert ved innleggelse [74]. Forsinket operasjon og lengre sykeleie kan gi økt risiko for komplikasjoner som blodpropp, urinveisinfeksjon og trykksår. Samtidig kan en forhastet operasjon uten stabilisering av den medisinske tilstanden øke risikoen for komplikasjoner knyttet til det kirurgiske inngrepet [74].

1.8.6 Komorbiditet

Det har blitt vist at enkelte sykdommer kan være assosiert med en økt mortalitet etter hoftebrudd [16, 64, 66]. Dessuten kan det samtidig se ut som om postoperative komplikasjoner som luftveisinfeksjoner og hjertesvikt har en større innflytelse på mortaliteten enn tilleggsykdommer [16, 64]. Roche og medarbeidere viste at alder, kjønn, luftveissykdommer og bruk av steroider var de viktigste risikofaktorene for utvikling av luftveisinfeksjoner etter operasjon for hoftebrudd. Pasienter med flere tilleggsykdommer hadde dessuten en større risiko for postoperative luftveisinfeksjoner, sammenlignet med de som ikke hadde noen tilleggsykdommer. Man viste dessuten at alder, kjønn og hjerte- kar sykdom utgjorde signifikante risikofaktorer for utvikling av postoperativ hjertesvikt, og at pasienter med to eller flere tilleggsykdommer hadde økt risiko sammenlignet med pasienter som ikke hadde noen tilleggsykdommer [75].

Gulcelik og medarbeidere viste at pasienter med diabetes hadde en høyere dødelighet etter hoftebrudd sammenlignet med pasienter som ikke hadde diabetes [76]. Man fant dessuten at høy alder, postoperative komplikasjoner og økt glykosylert hemoglobin (HbA1c) var de av faktorene som hadde størst innflytelse på mortaliteten hos pasienter med diabetes. Diabetes kan gi komplikasjoner som redusert syn (retinopati) og redusert førlighet i beina (nevropati). Komplikasjoner som igjen kan øke risikoen for fall. Dessuten gir diabetes en dårligere

blodsirkulasjon og forsinket bruddtilheling. Gulcelik fant dessuten at en dårlig regulert diabetes som gir seg utslag i en høy HbA1c verdi, øker risikoen for infeksjoner [76].

Resultater fra en dansk populasjonsbasert kohortstudie viste at dødeligheten hos pasienter med KOLS var 60 -70 % høyere sammenlignet med pasienter uten KOLS. Hos pasienter med KOLS og hoftebrudd økte mortaliteten ytterligere sammenlignet med en frisk kontrollgruppe [77]. KOLS pasienter har vanligvis flere tilleggssykdommer, delvis på grunn av livsstilsfaktorer som røyking, og i den danske undersøkelsen fant man en høyere forekomst av hjertesvikt, hjerte-kar sykdom, magesår og kreft hos pasientene med KOLS. Dessuten kan komplikasjoner knyttet til steroidbehandling føre til en høyere mortalitet [77].

1.8.7 Bruk av medisiner

Kun et fåtall studier har sett på legemidler som potensielle risikofaktorer for økt mortalitet hos pasienter med hoftebrudd. Juliebø og medarbeidere har imidlertid utført en prospektiv studie som viste at bruk av diuretika medførte en høyere mortalitet (HR 4,03), mens statiner reduserte mortaliteten (HR 0,23). Pasienter som brukte diuretika hadde en høyere risiko for død som følge av hjerte- kar sykdom, KOLS og skader forårsaket av fall eller andre ulykker sammenlignet med de som ikke brukte diuretika [64].

En stor prospektiv kohortstudie viste at eldre institusjonaliserte pasienter som brukte bisfosfonater hadde en 27 % redusert risiko for mortalitet sammenlignet med eldre som ikke brukte bisfosfonater etter å ha justert for alder, kjønn, type institusjon, gangfunksjon, antall medisiner, vekt, kognitiv status og tilleggssykdommer [78]. Dessuten er det også utført en prospektiv randomisert studie som viser at bisfosfonater reduserer dødeligheten [79]. Årsaken til den reduserte mortaliteten ved bruk av bisfosfonater er uklar, men behandling med bisfosfonater reduserer risikoen for død, både som følge av hjerte- kar sykdom, hjerneslag og infeksjoner [78, 79].

Antipsykotika blir som oftest foreskrevet hos eldre for å behandle psykose, uro, demens, forvirringstilstander og aggresjon. Atferdsforstyrrelser og psykiatriske symptomer er vanlig ved demens, særlig blant beboere i sykehjem, men behandlingen av disse tilstandene med antipsykotika er omdiskutert [80]. I 2004 sendte Legemiddelverket ut en advarsel om at enkelte atypiske antipsykotika ikke bør foreskrives til eldre personer med demens. Hos denne pasientgruppen hadde kliniske studier vist økt mortalitet og økt forekomst av

cerebrovaskulære komplikasjoner [80]. FDA (Food and Drug Administration) i USA sendte ut en tilsvarende advarsel i 2005 om at bruk av atypiske antipsykotika fordoblet mortaliteten hos eldre personer med demens [81]. Denne advarselen omfattet ikke typiske antipsykotika, men advarslene ble av både Legemiddelverket og FDA i 2008 utvidet til også å omfatte disse legemidlene [81, 82]. Dette til dels på bakgrunn av blant annet arbeidet til Wang og medarbeidere som viste at pasienter som fikk foreskrevet typiske antipsykotika hadde en 37 % høyere risiko for død sammenlignet med atypiske antipsykotika. Resultatene fra denne studien tydet derfor på at typiske antipsykotika ikke var tryggere å bruke enn atypiske antipsykotika, og derfor ikke burde erstatte atypiske antipsykotika etter at den første advarselen fra FDA ble gitt [46].

2 Hensikt

Selv om insidensen av hoftebrudd ikke lenger ser ut til å øke, behandles et stadig større antall pasienter som følge av et økende antall eldre i befolkningen. Denne utviklingen medfører at en allerede stor utfordring vil bli enda større i fremtiden, noe som igjen understreker betydningen av å tilstrebe et godt behandlingstilbud for denne pasientgruppen. Samtidig er det viktig å opprettholde et fokus på hoftebrudd, fordi disse pasientene etter vårt syn ikke stiller like store krav til helsetjenestene som andre pasientgrupper. Målet med behandlingen er å ivareta en god livskvalitet som igjen er avhengig av gangfunksjon og evne til selvstendighet. Ivaretagelse av disse funksjonene vil dessuten kunne gi en sekundærgevinst ved at samfunnets helsekostnader blir lavere.

En rekke studier har sett på hvordan den kirurgiske behandling av hoftebrudd kan forbedres. Imidlertid har kun et mindre antall arbeider fokusert på bruken av medisiner og deres innflytelse på prognosen. Vi har derfor utført en retrospektiv studie hvor vi har forsøkt å kartlegge bruken av legemidler hos pasienter med hoftebrudd og samtidig undersøkt om disse legemidlene har innflytelse på mortalitet og risiko for nye brudd. Et slikt arbeid vil selvfølgelig kunne bekrefte risikofaktorer som allerede er kjent, men potensielt kan også helt nye risikofaktorer avdekkes. Dessuten kan arbeidet være med på å danne grunnlaget for oppfølgende studier som igjen kan føre til en bedre medikamentell behandling av pasienter med hoftebrudd.

3 Pasient og metode

3.1 Utvelging av pasienter

Pasienter eldre enn 65 år behandlet for hoftebrudd på Oslo Universitetssykehus, Aker, i perioden fra 1.1.2006 til 31.12.2008 ble identifisert ved hjelp av avdelingens hendelsesregister. Av disse ble pasienter med patologiske brudd, underliggende kreftsykdom eller manglende journalopplysninger og prøvesvar ekskludert fra studien. Pasienter med ukjent bruddtidspunkt og pasienter som fikk operasjonen utsatt som følge av behandling for annen sykdom ble også ekskludert. Pasienter med subtrokantære brudd ble ikke inkludert på grunn av at disse bruddene i større grad skyldes høyenergiskader, og ofte er uttrykk for mer komplekse og omfattende skader.

3.2 Oppfølging

Samtlige pasienter behandlet for hoftebrudd på Aker ble innkalt til kontroll etter tre måneder. Kontroll etter dette ble utført hvis forholdene ikke var tilfredsstillende ved kontrollen etter tre måneder eller ved henvendelse fra pasienten selv, pårørende eller fastlege. Slike henvendelser kom hovedsakelig som følge av vedvarende smerter og redusert gangfunksjon.

3.3 Datainnsamling

Journalopplysninger og prøvesvar til de inkluderte pasientene ble gjennomgått retrospektivt i tillegg til at opplysninger om død tidspunkt ble innhentet fra folkeregisteret. Eventuelle nye hoftebrudd ble registrert frem til 1. januar 2011. Etter denne datoen ble pasienter som tidligere hadde tilhørt Aker overflyttet til Ahus og Oslo Universitetssykehus, Ullevål, som ledd i omstillingsprosessen av Oslo Universitetssykehus, noe som vanskeliggjorde videre oppfølging. Gjennomgang av røntgenbilder og klassifisering av brudd ble utført av en assistentlege under spesialisering i ortopedisk kirurgi. Innsamling og bearbeidelse av person- og helseopplysninger for bruk i studien ble tilrådt av personvernombudet ved kompetansesenteret for personvern, Oslo Universitetssykehus.

3.4 Analyse

Mortalitet ble valgt som hovedendepunkt for studien, mens risiko for nytt hoftebrudd utgjorde et sekundært endepunkt. Alder, kjønn, bruddtype, tilleggssykdommer, American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering, røyking, gjennomsnittlig arterielt blodtrykk (MAP (systolisk blodtrykk + $(2 \times \text{diastolisk blodtrykk})/3$)), bosituasjon, hjertefrekvens, blodprøver ved innleggelse (hemoglobin, C-reaktivt protein, natrium, kalium, kreatinin) og bruk av medisiner ble registrert som årsaksfaktorer. Disse faktorene ble valgt fordi tidligere studier har vist at de har innflytelse på mortaliteten hos pasienter med hoftebrudd. I tillegg ble bruken av legemidler kartlagt.

3.5 Statistiske metoder

Ved sammenligning av dikotome variabler brukte vi Pearsons kjikvadrattest og ved sammenligning av kontinuerlige variabler benyttet vi oss av t-test. Overlevelse ble beregnet ved hjelp av Kaplan-Meiers metode og sammenligning mellom ulike årsaksfaktorer ble utført ved log-rank test. Ved univariate og multivariate regresjonsanalyser ble Cox proporsjonale-hazard modell benyttet, og variablene i den endelige modellen ble utvalgt ved forward selection, backward deletion og forward logistisk regresjon (LR) (entry probability 0,99, removal probability 0,995). Ved alle tre fremgangsmåter ble modellen med lavest sum for Akaike informasjons kriterium (AIC) valgt ($AIC = -2LL + 2K$, $-2LL = \text{log-likelihood}$ og $K = \text{antall variabler i modellen}$). Antagelsen om proporsjonalitet ble verifisert ved visuell inspeksjon av log kurvene. Hvis tillegg av en ny variabel førte til endring av standard avviket til en annen variable allerede inkludert i modellen med mer enn ti prosent, ble den av variablene med svakest innflytelse på utfallet tatt ut av modellen. Samtlige variabler med signifikant innflytelse på mortaliteten i Cox modellen ble til slutt testet individuelt for kolinearitet, og ved korrelasjon høyere enn 0,6 ble den av faktorene med svakest innflytelse på endepunktet utelatt. Det ble foretatt propensity score (PS) analyser for å stratifisere for samtlige registrerte forklaringsvariabler som ble undersøkt. PS matching ble utført for alle medikamenter med signifikant innflytelse på mortaliteten i Cox modellene [64]. Bearbeiding og analyser av pasientmaterialet ble utført i SPSS versjon 19 for Windows.

4 Resultater

4.1 Materiale

Totalt ble 973 pasienter vurdert for inklusjon i studien. 135 pasienter var imidlertid yngre enn 65 år og 27 pasienter ble ekskludert på grunn av kreftsykdom. I tillegg ble tre pasienter ekskludert på grunn av manglende dokumentasjon i form av journalopplysninger og prøvesvar, og ytterligere 43 pasienter ble ekskludert som følge av at de tilhørte eller ble primærbehandlet på et annet sykehus. Sammensetningen av de 765 pasientene som ble inkludert i studien er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1. Demografiske egenskaper hos pasientene som ble inkludert i studien (n=765).

	Antall (%)
Alder (år, gjennomsnitt)	83,1
Kvinner	554 (72,4)
Bor på sykehjem	180 (23,5)
Røyker	145 (19,0)
Tilleggsykdommer	
Diabetes	91 (11,9)
Hjertesvikt	83 (10,8)
Hypertensjon	291 (38,0)
KOLS	78 (10,2)
Hypothyreose	82 (10,7)
Koronarsykdom	209 (27,3)
Funn ved innleggelse	
ASA\geq3 *	594 (77,6)
Gjennomsnittlig arterietrykk (mmHg)	109,2
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	54 (7,1)
Hemoglobin (g/dl, gjennomsnitt)	12,4
Hvite blodceller (10×10^9 /L, gjennomsnitt)	10,6
C-reaktivt protein (mg/L, gjennomsnitt)	24,1
Natrium (< 137 U >145 mmol/L)	171 (22,4)
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L)	143 (18,7)
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90 μ mol/L)	254 (33,2)
Type brudd	
Lårhalsbrudd	431 (56,3)
Trokantære brudd	334 (43,7)
Behandling	
Konservativ	21 (2,7)
Glideskrue	338 (44,2)
Nagler	395 (51,6)
Hofteprotese	10 (1,3)

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering

Mortaliteten etter tre måneder var på 12, 4 % (n= 95), etter ett år 24,6 % (n= 188) og etter tre år 48,2 % (n=369). Av pasientene som ble inkludert møtte 443 (57,9 %) opp til kontroll i løpet av de første tre månedene og 179 (23,4 %) ble fulgt opp etter denne kontrollen.

Opplysninger om mortalitet og eventuelt nytt hoftebrudd ble innhentet fram til 1.januar 2011. Dette ga en median oppfølgingstid på 876 dager (variasjon, 1-1839). Vi har valgt å definere polyfarmasi som samtidig bruk av fire eller flere medikamenter. I henhold til denne definisjonen var prevalensen av polyfarmasi blant pasientene som ble inkludert 61,6 % (n=471) med en medianverdi på 4 legemidler (variasjon, 1-17). Bruken av medisiner hos pasienter behandlet for hoftebrudd på Aker er gjengitt i tabell 2. De mest brukte medikamentene var acetylsalisylsyre, benzodiazepiner (benzidiazepinderivater og benzodiazepinlignende), betablokkere og loop diuretika.

Tabell 2. Bruk av medisiner hos pasientene som ble inkludert i studien (n=765).

Medikamenter	Antall (%)
Angiotensin konverterende enzym (ACE) hemmer	90 (11,8)
Acetylkolinesterasehemmer	33 (4,3)
Acetylsalisylsyre	281 (36,7)
Aldosteronantagonist	12 (1,6)
Allopurinol	25 (3,3)
Angiotensin_II-reseptorantagonist	105 (13,7)
Antidepressiva	152 (19,9)
Trisykliske antidepressiva (TCA)	23 (3,0)
Selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI)	105 (13,7)
Selektive noradrenalin-og serotonin reopptakshemmere (SNRI)	11 (1,4)
Antidiabetika	57 (7,5)
Insulin	14 (1,8)
Biguanidderivater	40 (5,2)
Sulfonamider	31 (4,1)
Antihistamin	42 (5,5)
Førstegenerasjons antihistaminer	12 (1,6)
Annengenerasjons antihistaminer	30 (3,9)
Antipsykotika	84 (11,0)
Typiske antipsykotika	58 (7,6)
Atypiske antipsykotika	27 (3,5)
Benzodiazepiner (derivater og lignende)	274 (35,8)
Hypnotika	167 (21,8)
Zopiclon	137 (17,9)
Andre	30 (3,9)
Anxiolytika	107 (14,0)
Betablokker	190 (24,8)
Bifosfonat	47 (6,1)
Digitalis	34 (4,4)
Kalsium antagonist	107 (14,0)
Loop diuretika	181 (23,7)
Marevan	59 (7,7)
Nitroglycerin	95 (12,4)
Opiater	108 (14,1)
Protonpumpehemmer	106 (13,9)
Statiner	114 (14,9)
Inhalasjonssteroider	56 (7,3)
Systemiske steroider	53 (6,9)
Thyroxin	72 (9,4)
Tiazid	52 (6,8)

På Aker, i motsetning til de fleste andre sykehus i Norge, ble dislokerte lårhalsbrudd primært behandlet med lukket reposisjon og osteosyntese. Det ble kun satt inn en hemiprotese hvis bruddet ikke lot seg reponere. Dette medførte at det store flertallet av lårhalsbrudd ble fiksert med skruer eller nagler (91,4 %), og nesten samtlige trokantære brudd ble behandlet med glideskrue og plate (94,3 %). Kun et lite mindretall av hoftebruddene ble behandlet konservativt eller med hofteprotese (tabell 1). På grunn av kolinearitet ble derfor bruddtype og ikke behandling tatt med som forklaringsvariabel. Operasjonstidspunktet ble heller ikke tatt med som forklaringsvariabel, da et tidligere arbeid utgått fra Aker har vist at det ikke er noen forskjell i mortalitet hos pasienter med lårhalsbrudd operert innen 48 timer sammenlignet med pasienter operert etter 48 timer [83].

Tabell 3. Sammensetningen av pasienter med ulike typer hoftebrudd i antall (%).

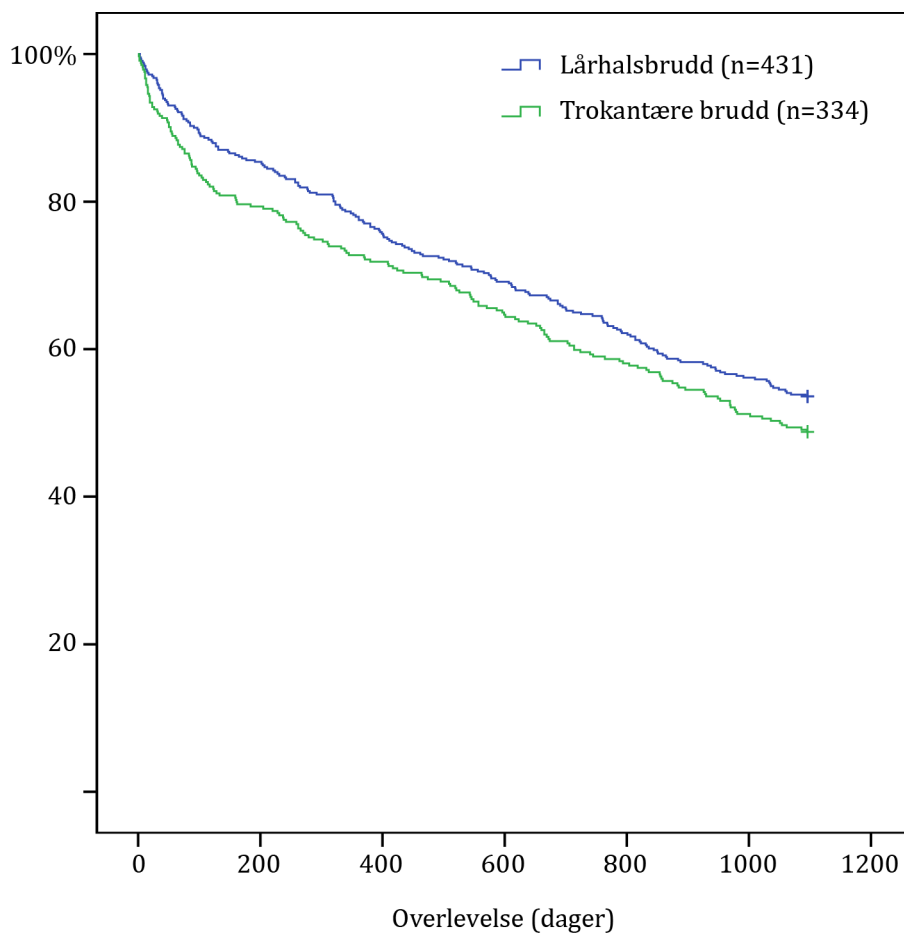
	Lårhalsbrudd (n=431)	Trokantære brudd (n=334)	p-verdi**
Alder (gjennomsnitt)	82,3	84,0	0,003
Kvinner	304 (70,5)	250 (74,9)	0,19
Bor på sykehjem	99 (23,0)	81 (24,3)	0,68
Røyk	86 (21,9)	59 (20,0)	0,55
Tilleggsykdommer			
Diabetes	53 (12,3)	38 (11,4)	0,70
Hjertesvikt	47 (10,9)	36 (10,8)	0,96
Hypertensjon	173 (40,1)	118 (35,3)	0,17
KOLS	39 (9,0)	39 (11,7)	0,23
Hypothyreose	49 (11,4)	33 (9,9)	0,51
Koronarsykdom	111 (25,8)	98 (29,4)	0,37
Funn ved innleggelse			
ASA≥3*	319 (74,0)	275 (82,3)	0,006
Gjennomsnittlig arterietrykk (mmHg)	110,5	106,9	0,002
Hjerterefrekvens (>100 slag /min)	35 (8,1)	19 (5,7)	0,19
Hemoglobin (g/dl, gjennomsnitt)	12,7	12,1	<0,001
Hvite blodceller ($10 \times 10^9/L$, gjennomsnitt)	10,3	10,9	0,008
C-reaktivt protein (mg/L, gjennomsnitt)	25,3	22,5	0,36
Natrium (< 137 U >145 mmol/L)	94 (21,9)	77 (23,1)	0,70
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L)	84 (19,9)	59 (17,8)	0,47
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90 μmol/L)	146 (34,0)	108 (32,3)	0,64

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering.

** Beregnet ved Kji-kvadrat test for kategoriske variabler og t-test for kontinuerlige variabler

Lårhalsbrudd og trokantære brudd blir vanligvis betraktet som en ensartet gruppe i epidemiologiske studier, og kun et fåtall arbeider har sett på om de to bruddtypene rammer ulike pasientgrupper. Ved sammenligning av pasientene med lårhalsbrudd og trokantære brudd i vårt materiale hadde pasientene med trokantære brudd en signifikant høyere alder og representerte samtidig en sykere pasientgruppe i henhold til ASA score (tabell 3). Dessuten hadde pasientene med trokantære brudd lavere hemoglobinverdier og et lavere

gjennomsnittlig arterietrykk (MAP) ved innleggelse, noe som sannsynligvis er et resultat av kraftige blødninger i den rikt vaskulariserte trokanterregionen. Pasienter behandlet for trokantære brudd hadde første tre måneder en høyere mortalitet sammenlignet med pasientene behandlet for lårhalsbrudd ($p=0,026$) (figur 6), men forskjellen var ikke signifikant etter ett ($p=0,095$) og etter tre år ($p=0,13$). Forskjellen var heller ikke signifikant etter tre måneder hvis man korrigerer for alder, ASA score og hemoglobinverdier ($p=0,87$).



Figur 6 Kaplan-Meier kurve som viser overlevelse hos pasienter med hoftebrudd.

4.2 Mortalitet

4.2.1 Univariate og multivariate analyser

Tabell 4. Univariate analyser av alle forklaringsvariablene og risiko for mortalitet etter tre måneder (forklaringsvariabler i kursiv er beskyttende).

	Ujustert hasard ratio	p-verdi
Hemoglobin (g/dl)	1,29	<0,001
Loop diuretika	3,62	<0,001
Alder (år)	1,09	<0,001
Bor på sykehjem	2,86	<0,001
Polyfarmasi	3,30	<0,001
Antipsykotika	2,90	<0,001
C-reaktivt protein (mg/L)	1,01	<0,001
Hjertesvikt	2,73	<0,001
Laksantia	2,31	<0,001
Diabetes	2,33	0,001
Opiater	2,13	0,001
ASA≥3*	3,26	0,001
Antidiabetika	2,46	0,002
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)	1,85	0,003
Gjennomsnittlig arterietrykk (mmHg)	1,02	0,005
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	2,28	0,006
Antihistamin	2,39	0,007
Hypnotika	1,76	0,011
Nitroglycerin	1,92	0,011
Anxiolytika	1,87	0,011
Beta blokkere	1,70	0,014
Antidepressiva	0,88	0,014
Tidligere brudd	1,74	0,025
Type brudd	1,58	0,027
Angiotensin II reseptorantagonist	0,42	0,037
Tiazid	0,14	0,050
Bisfosfonater	1,87	0,061
Allopurinol	2,15	0,070
Kjønn	1,47	0,075
Koronar sykdom	1,45	0,097
Marevan	2,64	0,098
Acetylkolinesterasehemmer	1,88	0,11
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L)	1,61	0,12
Statiner	0,59	0,13
KOLS	1,44	0,22
Acetylsalisylsyre	1,29	0,23
Digitalis	1,57	0,28
Systemiske steroider	1,44	0,30
Insulin	1,83	0,31
Natrium (< 137 U >145 mmol/L)	1,25	0,33
Hypertensjon	1,19	0,42
Inhalasjonssteroider	0,71	0,46
Thyroxin	0,77	0,50
Kalsiumantagonist	1,24	0,51
Protonpumehemmer	1,20	0,51
Aldostreonantagonist	1,52	0,56
Røyk	0,88	0,66
Hvite (< 137 U >145 mmol/L)	1,01	0,71
Angiotensin konverterende enzym (ACE) hemmer	0,99	0,97

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering.

Tabell 5. Univariate analyser av alle forklaringsvariablene og risiko for mortalitet i løpet av hele observasjonstiden (forklaringsvariabler i kursiv er beskyttende).

	Ujustert hazard ratio	p-verdi
Alder (år)	1,06	<0,001
Bor på sykehjem	2,37	<0,001
Loop diuretika	2,16	<0,001
Polyfarmasi	2,05	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,17	<0,001
Laksantia	2,11	<0,001
ASA≥3	2,48	<0,001
Antipsykotika	2,19	<0,001
Opiater	1,99	<0,001
C-reaktivt protein (mg/L)	1,00	<0,001
Anxiolytika	1,67	<0,001
Hjertesvikt	1,64	0,001
<i>Angitensin II reseptorantagonist</i>	0,57	0,001
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)	1,41	0,001
Koronar sykdom	1,41	0,002
KOLS	1,56	0,003
Systemiske steroider	1,60	0,006
Kjønn	1,33	0,008
Nitroglycerin	1,43	0,010
Acetylkolinesterasehemmer	1,72	0,012
Gjennomsnittlig arteriestrykk (mmHg)	1,01	0,013
Hypnotika	1,31	0,017
<i>Tiazid</i>	0,60	0,024
Digitalis	1,57	0,039
Acetylsalisylsyre	1,23	0,040
Protonpumpehemmer	1,32	0,043
Bisfosfonater	1,47	0,045
Antidiabetika	1,41	0,049
Tidligere brudd	1,29	0,056
<i>Statiner</i>	0,76	0,067
Diabetes	1,30	0,073
Type brudd	1,19	0,077
Natrium (< 137 U >145 mmol/L)	1,22	0,089
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L)	1,20	0,16
Allopurinol	1,41	0,18
Betablokkere	1,17	0,18
Antidepressiva	1,17	0,20
Marevan	1,26	0,24
Antihistamin	1,27	0,25
Insulin	1,38	0,34
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	1,19	0,35
Angiotensin konverterende enzym (ACE) hemmer	1,07	0,67
Inhalasjonssteroider	1,07	0,73
<i>Thyroxin</i>	0,95	0,78
Hypertensjon	1,03	0,79
Kalsium antagonist	1,03	0,81
Hvite (< 137 U >145 mmol/L)	1,00	0,82
Aldosteronantagonist	1,01	0,82
<i>Røyk</i>	0,99	0,95

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering.

I univariate Cox regresjonsanalyser med mortalitet som hovedendepunkt ble 49 potensielle årsaksfaktorer undersøkt, blant disse var det 28 medikamenter eller medikamentgrupper og 21 konfunderende faktorer som alder, kjønn og komorbiditet. Av de 49 årsaksvariablene var 26

signifikant assosiert med mortaliteten etter tre måneder (tabell 4), og 28 var signifikante ved analyser av mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden (tabell 5).

Ved multivariate analyser hvor forklaringsvariablene ble selektert ved hjelp av forward selection, backward deletion og forward LR ble det identifiserte ti årsaksfaktorer med signifikant innflytelse på mortaliteten etter tre måneder (tabell 6).

Tabell 6. Endelig Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten etter tre måneder.

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p - verdi
Loop diuretika	2,38(1,58-3,58)	<0,001
Alder (år)	1,11(1,06-1,15)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,31 (1,17-1,47)	<0,001
Diabetes	3,05 (1,82-5,11)	<0,001
C-reaktivt protein (mg/L)	1,01 (1,00-1,01)	0,002
Kjønn (mann)	1,95 (1,25-3,03)	0,003
Antipsykotika	1,97 (1,21-3,21)	0,006
Bisfosfonater	2,52 (1,27-5,02)	0,009
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	2,03 (1,12-3,68)	0,019
KOLS	1,98 (1,06-3,70)	0,031

*KI, konfidensintervall

Diabetes, alder, loop diuretika og hemoglobin var de av variablene som viste seg å være de mest signifikante uavhengige prediktorene for mortalitet, samtlige med p-verdi på <0,001. Av medikamentene var dessuten bruk av antipsykotika og bifosfonater signifikante med p-verdier på respektive 0,006 og 0,009. Det ble deretter utført multivariate regresjonsanalyser med furosemid og bumetanid som utgjør de to undergruppene av loop diuretika og begge legemidlene var signifikante med hazard ratio på henholdsvis 2,1 (p=0,002) og 4,0 (p<0,001). Ved analyse av undergruppene av antipsykotika var det imidlertid bare typiske antipsykotika som var signifikant med en HR på 1,9 (p=0,032), mens atypiske antipsykotika hadde en HR på 1,3 (p=0,59).

Tilsvarende ble det utført multivariate Cox regresjonsanalyser med mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden som endepunkt. Her ble det identifisert tretten forklaringsvariabler med signifikant innflytelse på mortaliteten (tabell 7). Av medikamentene var antipsykotika den mest signifikante uavhengige prediktoren (p=0,002). I tillegg var angiotensin II-reseptorantagonist, systemiske steroider og loop diuretika signifikante med p-verdier på henholdsvis 0,005, 0,017 og 0,022. Det ble deretter utført multivariate regresjonsanalyser på undergruppene av loop diuretika og antipsykotika. Både de typiske og de atypiske antipsykotika var signifikante med henholdsvis hazard ratio på 1,3 (p=0,012) og 1,7

($p=0,048$), derimot var det kun furosemid som var signifikant av loop diuretika med en hasard ratio på 1,4 ($p=0,017$). Bumetanid hadde en HR på 1,1 ($p=0,53$).

Tabell 7. Endelig Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden.

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p-verdi
Alder (år)	1,07 (1,05-1,09)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,20 (1,12-1,29)	<0,001
KOLS	2,03 (1,46-2,83)	<0,001
Kjønn (mann)	1,63 (1,28-2,07)	<0,001
Bor på sykehjem	1,72 (1,34-2,22)	<0,001
Røyk	1,63 (1,22-2,17)	0,001
Antipsykotika	1,65 (1,20-2,26)	0,002
Angiotensin II reseptorantagonist	0,59 (0,40-0,85)	0,005
ASA\geq3**	1,58 (1,13-2,32)	0,007
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90μmol/L)	1,34 (1,07-1,68)	0,013
Systemiske steroider	1,59 (1,09-2,31)	0,017
Loop diuretika	1,33 (1,04-1,70)	0,022
Diabetes	1,41 (1,03-1,93)	0,033

*KI, konfidensintervall

** American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering

4.2.2 Propensity score analyser

I en prospektivt randomisert studie vil fordelingen av kofaktorer med mulig innflytelse på utfallet være tilfeldig fordelt mellom behandlingsgruppene. Slik er det ikke for en retrospektiv gjennomgang, og for eksempel bruken av bestemte medisiner er ofte knyttet opp mot en spesifikk gruppe pasienter. Det ble derfor foretatt PS analyser for å stratifisere for samtlige registrerte forklaringsvariabler som ble undersøkt. For å illustrere metoden viser tabell 8 sammensetning av pasienter som bruker og ikke bruker loop diuretika før og etter PS matching. Etter PS matching var det kun tre av forklaringsvariablene som var signifikant forskjellige mellom de to pasientgruppene: prevalensen av hjertesvikt, andelen pasienter som brukte digitalis og det gjennomsnittlige arterietrykket. Imidlertid vil man ikke kunne oppnå noen fullstendig stratifisering av hjertesvikt da svært mange av pasientene med hjertesvikt behandles med loop diuretika. Tilsvarende vil pasienter med hjertesvikt og hjerteflimmer som oftest gis digitalis slik at man heller ikke vil kunne stratifisere for denne skjvheten.

Tabell 8. Sammensetning av pasienter som bruker og ikke bruker loop diuretika etter propensity score matching.

	Sammensetning før propensity score matching			Sammensetning etter propensity score matching		
	Bruker loop diuretika (n=181)	Bruker ikke loop diuretika (n=584)	p-verdi*	Bruker loop diuretika (n=148)	Bruker ikke loop diuretika (n=148)	p-verdi*
Alder (år, gjennomsnitt)	86,2	82,1	0,0001	86,1	85,7	0,55
Andel kvinner (%)	71,3	72,8	0,69	73,0	69,6	0,52
Andel som bor på sykehjem (%)	28,2	22,1	0,092	27,0	31,8	0,37
Røyker (%)	15,0	22,8	0,038	15,5	12,2	0,40
Tilleggsykdommer						
Diabetes (%)	13,8	11,3	0,36	13,5	14,2	0,87
Hjertesvikt (%)	33,1	3,9	0,0001	33,1	12,2	0,0001
Hypertensjon (%)	51,4	33,9	0,0001	50,0	46,6	0,56
KOLS (%)	9,9	10,3	0,90	10,1	7,4	0,41
Hypothyreose (%)	12,7	10,1	0,32	14,9	10,8	0,30
Koronarsykdom (%)	36,5	18,8	0,0001	39,2	34,5	0,40
Funn ved innleggelse						
ASA≥3 (%)	92,8	72,9	0,0001	93,2	90,5	0,39
Gjennomsnittlig arterietrykk (mmHg)	105,0	110,4	0,0001	104,6	110,1	0,011
Hjertefrekvens (>100 slag /min) (%)	8,8	6,5	0,28	8,8	9,5	0,84
Hemoglobin (g/dl, gjennomsnitt)	11,9	12,6	0,0001	11,9	12,1	0,24
Hvite blodceller (10 x 10⁹/L, gjennomsnitt)	10,5	10,6	0,76	10,3	10,6	0,56
C-reaktivt protein (mg/L, gjennomsnitt)	25,4	23,7	0,62	24,2	26,1	0,67
Natrium (< 137 U >145 mmol/L) (%)	19,9	23,2	0,36	21,6	24,3	0,58
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L) (%)	24,4	17,3	0,034	24,3	22,3	0,68
Kreatinin ** (%)	48,6	28,5	0,0001	47,3	38,5	0,13
Medikamenter						
ACE hemmer (%)	24,3	7,9	0,0001	27,0	16,2	0,24
Acetylkolinesterasehemmer (%)	4,4	4,3	0,94	3,4	5,4	0,40
Acetylsalisylsyre (%)	46,4	33,7	0,002	44,6	46,6	0,73
Angiotensin_II-reseptorantagonist (%)	11,6	14,4	0,34	10,8	8,8	0,56
Antidepressiva (%)	17,1	20,7	0,29	16,9	25,0	0,087
Antidiabetika (%)	10,5	6,5	0,074	10,8	10,8	1,00
Antihistamin (%)	5,5	5,5	0,98	4,1	2,7	0,52
Antipsykotika (%)	12,7	10,4	0,40	14,2	16,9	0,52
Anxiolytika (%)	23,8	11,0	0,0001	21,6	14,9	0,13
Hypnotika (%)	27,1	20,2	0,051	26,4	28,4	0,70
Betablokker (%)	40,3	20,0	0,0001	39,9	36,5	0,56
Bisfosfonat (%)	7,2	5,8	0,51	8,8	9,5	0,84
Digitalis (%)	13,8	1,5	0,0001	13,5	4,1	0,004
Kalsium antagonist (%)	16,0	13,4	0,37	17,6	17,6	1,00
Aldosteronantagonist (%)	5,0	0,5	0,0001	6,1	1,4	0,061
Marevan (%)	15,5	5,3	0,0001	16,2	10,8	0,17
Nitroglycerin (%)	20,4	9,8	0,0001	19,6	16,9	0,55
Opiater (%)	18,8	12,7	0,039	17,6	18,9	0,76
Protonpumpehemmer (%)	16,6	12,8	0,20	16,9	18,2	0,76
Statiner (%)	13,8	15,2	0,64	14,2	16,2	0,62
Inhalasjonssteroider (%)	6,6	7,4	0,74	5,4	4,7	0,79
Systemiske steroider (%)	10,5	5,8	0,030	8,8	8,1	0,83
Thyroxin (%)	9,4	9,4	0,99	10,1	9,5	0,85
Tiazid (%)	3,3	7,9	0,033	2,0	2,7	0,70
Allopurinol (%)	8,3	1,7	0,0001	6,8	3,4	0,19

* Beregnet ved Kji-kvadrat test for kategoriske variabler og t-test for kontinuerlige variabler

** (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)

PS matching ble utført for loop diuretika, bisfosfonater og antipsykotika som alle hadde en signifikant innflytelse på mortaliteten i de to Cox modellene. Det ble deretter foretatt multivariate Cox regresjonsanalyser med de samme forklaringsvariablene som ble funnet signifikante før PS matchingen. Etter matchingen var bruk av loop diuretika statistisk

signifikant med hensyn til mortalitet etter tre måneder (tabell 9), men ikke i løpet av hele observasjonstiden (tabell 10). Sammenlignet med de multivariate analysene uten PS matching var dessuten HR lavere, både når man undersøkte mortaliteten etter tre måneder, og i løpet av hele observasjonstiden.

Tabell 9. Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten etter tre måneder (etter propensity score matching for bruk av loop diuretika).

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p - verdi
Alder (år)	1,12(1,06-1,19)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,37 (1,18-1,58)	<0,001
Kjønn (mann)	3,12 (1,75-5,59)	<0,001
Antipsykotika	2,67 (1,46-4,89)	0,001
Bisfosfonater	3,66 (1,66-8,09)	0,001
Diabetes	2,50 (1,23-5,08)	0,012
Loop diuretika	1,89(1,07-3,34)	0,029
C-reaktivt protein (mg/L)	1,01 (1,00-1,01)	0,13
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	1,66 (0,75-3,66)	0,21
KOLS	1,76 (0,73-4,28)	0,21

*KI, konfidensintervall

Tabell 10. Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden (etter propensity score matching for bruk av loop diuretika).

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p-verdi
Alder (år)	1,07 (1,04-1,10)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,20 (1,10-1,31)	<0,001
KOLS	2,85 (1,78-4,59)	<0,001
Kjønn (mann)	1,99 (1,44-2,75)	<0,001
Antipsykotika	2,13 (1,43-3,19)	0,001
Diabetes	1,64 (1,09-2,45)	0,017
Systemiske steroider	1,77 (1,09-2,90)	0,02
Røyk	1,60 (1,05-2,44)	0,029
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)	1,40 (1,03-1,88)	0,029
Bor på sykehjem	1,32 (0,92-1,90)	0,13
ASA≥3**	1,49 (0,80-2,76)	0,21
Loop diuretika	1,20 (0,90-1,60)	0,22
Angiotensin II reseptorantagonist	0,81 (0,47-1,37)	0,42

*KI, konfidensintervall

** American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering

Bruken av bisfosfonater var ikke signifikant etter PS matching i forhold til mortaliteten etter tre måneder (tabell 11), men det er viktig og merke seg at HR verdien faktisk var høyere sammenlignet med den multivariate analysen uten PS matching. Kun hjertefrekvens og antipsykotika var signifikante etter matchingen som følge av at bare 84 pasienter ble inkludert i PS analysen.

Tabell 11. Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten etter tre måneder (etter propensity score matching for bruk av bisfosfonater).

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p - verdi
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	3,90 (1,09-13,97)	0,036
Antipsykotika	4,79 (1,04-21,99)	0,044
Bisfosfonater	2,89 (0,90-9,32)	0,075
Alder (år)	1,12(0,98-1,27)	0,087
Loop diuretika	2,37(0,72-7,79)	0,16
Diabetes	3,50 (0,60-20,44)	0,16
KOLS	2,69 (0,67-10,73)	0,16
Kjønn (mann)	2,86 (0,46-17,69)	0,26
Hemoglobin (g/dl)	1,12 (0,77-1,64)	0,55
C-reaktivt protein (mg/L)	1,00 (0,99-1,02)	0,63

*KI, konfidensintervall

For antipsykotika ble det også utført multivariate Cox regresjonsanalyser for mortaliteten etter tre år og i løpet av hele observasjonstiden på det PS matchede pasientmaterialet. Etter matchingen var bruk av antipsykotika signifikant med hensyn til mortalitet etter tre måneder (tabell 12) og i løpet av hele observasjonstiden (tabell 13). Dessuten økte HR i begge tilfellene sammenlignet med de multivariate analysene uten PS matching.

Tabell 12. Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten etter tre måneder (etter propensity score matching for bruk av antipsykotika).

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p - verdi
Diabetes	3,84 (1,57-9,40)	0,003
Alder (år)	1,13(1,04-1,23)	0,004
Hemoglobin (g/dl)	1,31 (1,07-1,60)	0,010
Antipsykotika	2,82 (1,27-6,24)	0,011
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	3,06 (1,12-8,37)	0,030
Bisfosfonater	3,24 (1,05-9,97)	0,040
Kjønn (mann)	1,87 (0,78-4,51)	0,16
C-reaktivt protein (mg/L)	1,01 (0,99-1,01)	0,20
KOLS	1,77 (0,44-7,13)	0,42
Loop diuretika	1,30 (0,56-2,82)	0,58

*KI, konfidensintervall

Tabell 13. Cox proporsjonale hasard modell for mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden (etter propensity score matching for bruk av antipsykotika).

	Justert hazard ratio (95 % KI*)	p-verdi
Alder (år)	1,09 (1,04-1,14)	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	1,51 (1,30-1,75)	<0,001
Kjønn (mann)	2,52 (1,49-4,26)	<0,001
Antipsykotika	2,27 (1,45-3,56)	<0,001
Bor på sykehjem	2,13 (1,30-3,50)	0,003
Diabetes	1,70 (0,92-3,15)	0,090
Angiotensin II reseptorantagonist	0,47 (0,14-1,64)	0,24
Loop diuretika	1,32 (0,83-2,11)	0,25
Systemiske steroider	0,62 (0,27-1,44)	0,27
KOLS	1,60 (0,69-3,71)	0,28
ASA≥3**	1,94 (0,57-6,54)	0,29
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)	1,02 (0,63-1,64)	0,94
Røyk	1,01 (0,38-2,69)	0,97

*KI, konfidensintervall

** American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering

4.3 Risiko for nytt hoftebrudd

Av de 765 pasientene som ble inkludert i studien, pådro 60 (7,8 %) seg et nytt hoftebrudd i løpet av oppfølgingsperioden. Risiko for et nytt hoftebrudd ble definert som sekundært endepunkt, og vi analyserte derfor de samme forklaringsvariablene som tidligere hadde blitt undersøkt i forhold til mortaliteten. Sammensetningen av pasientene som pådro seg et nytt hoftebrudd var nokså lik sammensetningen av pasientene som ikke pådro seg nye brudd i oppfølgingsperioden (tabell 14). Av de 49 potensielle forklaringsvariablene var det kun bruk av antidepressiva og acetylkolinesterasehemmere som kom ut som signifikante prediktorer i de univariate Cox regresjonsanalysene (tabell 15). Ved multivariate Cox regresjonsanalyser var det imidlertid bare røyking ($p=0,049$) og bruk av antidepressiva ($p=0,07$) som var signifikante i motsetning til acetylkolinesterasehemmere ($p=0,16$) og loop diuretika ($p=0,16$). Videre ble det utført analyser på undergruppene av antidepressiva og av disse var SSRI signifikant med en HR på 2,4 ($p=0,004$) sammenlignet med 1,8 ($p=0,31$) for TCA og 1,0 ($p=0,97$) for SNRI. Videre stratifiserte vi samtlige av de undersøkte årsaksvariablene ved PS matching for antidepressiva, acetylkolinesterasehemmere, røyk og loop diuretika. Etter matchingen var det kun antidepressiva og røyk som kom ut som signifikante med HR- verdier på respektive 3,6 ($p=0,010$) og 3,1 ($p=0,019$).

Tabell 14. Sammensetningen av pasienter som pådrar seg et nytt hoftebrudd i løpet av oppfølgingsperioden i antall (%).

	Nytt hoftebrudd (n=60)	Ikke nytt hoftebrudd (n=705)	p-verdi**
Alder (år, gjennomsnitt)	82,45	83,11	0,510
Kvinner	47 (78,3)	507 (71,9)	0,286
Bor på sykehjem	15 (25,0)	165 (23,4)	0,780
Røyk	17 (31,5)	128 (20,2)	0,051
Tilleggsykdommer			
Diabetes	5 (8,3)	86 (12,2)	0,375
Hjertesvikt	2 (3,3)	81 (11,5)	0,051
Hypertensjon	17 (28,3)	274 (38,9)	0,107
KOLS	6 (10,0)	72 (10,2)	0,958
Hypothyreose	8 (13,3)	74 (10,5)	0,495
Koronarsykdom	9 (15,0)	167 (23,7)	0,125
Funn ved innleggelse			
ASA≥3*	45 (75,0)	549 (77,9)	0,608
Gjennomsnittlig arterietrykk (mmHg)	112,47	108,87	0,118
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	2 (3,3)	52 (7,4)	0,241
Hemoglobin (g/dl, gjennomsnitt)	12,628	12,430	0,396
Hvite blodceller ($10 \times 10^9/L$, gjennomsnitt)	10,772	10,548	0,632
C-reaktivt protein (mg/L, gjennomsnitt)	19,620	24,468	0,393
Natrium (< 137 \cup >145 mmol/L)	13 (21,7)	158 (22,4)	0,890
Kalium (< 3,6 \cup > 5,0 mmol/L)	11 (19,0)	132 (18,9)	0,996
Kreatinin (menn <60 \cup >100; kvinner <50 \cup >90 μ mol/L)	12 (20,0)	242 (34,4)	0,023

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering.

** Beregnet ved Kji-kvadrat test for kategoriske variabler og t-test for kontinuerlige variabler

Tabell 15. Univariate analyser av alle forklaringsvariabler og risiko for nytt hoftebrudd (forklaringsvariabler i kursiv er beskyttende).

	Ujustert hazard ratio	p-verdi
Antidepressiva	2,27	0,003
Acetylkolinesterasehemmer	2,71	0,033
Røyk	1,76	0,054
<i>Loop diuretika</i>	0,41	0,054
Kreatinin (menn <60 U >100; kvinner <50 U >90µmol/L)	1,71	0,098
Antipsykotika	1,86	0,10
Hypertensjon	1,55	0,13
Bor på sykehjem	1,56	0,14
Hjertesvikt	2,88	0,14
Antidiabetika	4,17	0,16
Marevan	2,62	0,18
Antihistamin	1,81	0,21
Bisfosfonater	1,79	0,22
Angiotensin konverterende enzym (ACE) hemmer	1,84	0,24
Koronar sykdom	1,53	0,24
Gjennomsnittlig arteriestrykk (mmHg)	1,01	0,27
Kalsium antagonist	1,43	0,27
Type brudd	1,31	0,29
Tidligere brudd	2,19	0,30
Protonpumpehemmer	1,59	0,32
<i>Statiner</i>	0,67	0,33
Hjertefrekvens (>100 slag /min)	2,00	0,34
<i>Allopurinol</i>	0,048	0,37
Systemiske steroider	1,84	0,40
Inhalasjonssteroider	1,19	0,40
Digitalis	2,14	0,45
<i>Aldosteronantagonist</i>	0,048	0,47
Hypnotika	1,22	0,51
Nitroglycerin	1,36	0,52
Kjønn	1,22	0,52
Diabetes	1,33	0,55
Opiater	1,32	0,55
Thyroxin	1,25	0,59
Hvite (< 137 U >145 mmol/L)	1,02	0,60
Alder (år)	1,01	0,62
<i>Tiazid</i>	0,78	0,63
Anxiolytika	1,23	0,64
ASA≥3*	1,14	0,70
KOLS	1,20	0,68
Kalium (< 3,6 U > 5,0 mmol/L)	1,09	0,79
Betablokkere	1,08	0,81
Hemoglobin (g/dl)	1,02	0,82
<i>Angitensin II reseptorantagonist</i>	0,92	0,82
Acetylsalisylsyre	1,06	0,83
C-reaktivt protein (mg/L)	1,00	0,89
Natrium (< 137 U >145 mmol/L)	1,04	0,90
Laksantia	1,05	0,90
Insulin	1,08	0,94
Polyfarmasi	1,01	0,97

* American Society of Anesthesiologists (ASA) klassifisering.

5 Diskusjon

5.1 Metode

5.1.1 Studiedesign og valg av årsaksfaktorer

Studien ble utført retrospektivt, dette for at prosjektet skulle kunne gjennomføres innenfor tidsrammen av en masteroppgave, men også fordi det tillot inklusjon av et forholdsvis stort antall pasienter. Risiko for død ble definert som hovedendepunkt, mens risiko for et nytt hoftebrudd ble valgt som sekundært endepunkt. Ved begge disse endepunktene ble risikoen utregnet ved hjelp av Cox proporsjonale-hazard regresjonsanalyser. Metoden ble valgt fordi den tillater inklusjon av pasienter som er fulgt opp over ulike tidsrom, og fordi den gjør det mulig å justere for konfunderende faktorer som også har innflytelse på endepunktet.

Årsaksfaktorene ble valgt etter en gjennomgang av litteraturen, men dessverre var det to av de ønskede årsaksfaktorene som ikke lot seg registrere. Både KMI og kognitiv funksjon har i en rekke studier vært vist å ha innflytelse på mortalitet og risiko for hoftebrudd hos eldre pasienter. KMI var imidlertid ikke oppgitt i journalene til rundt 30-35 % av pasientene.

Dessuten ble det ikke utført noen målinger av vekt og høyde på sykehuset, og tallene for KMI var baserte på hva pasienten selv oppga. Dette medførte at KMI manglet hos et flertall av pasientene med en kognitiv eller somatisk svekkelse. Kognitiv status ble heller ikke registrert til tross for at demens diagnosen ofte er oppgitt i inntakjournalen. Dette fordi det er svært vanskelig å finne frem til hva som ligger til grunn for at diagnosen er oppgitt, og ofte foreligger det ingen andre journalopplysninger som kan underbygge diagnosen. Dessuten kan pasienter med en akutt forvirringstilstand bli stilt diagnosen fordi de ved innleggelsestidspunktet ikke er orientert for tid eller sted. Imidlertid vil både KMI og kognitiv status korrelere med andre årsaksforklaringer. Blant annet vil sykehjemspasienter ofte ha en kognitiv svikt, og en lav KMI vil kunne gi opphav til andre somatiske plager.

Når det gjaldt bruk av medisiner som årsaksfaktorer inkluderte vi alle medikamentgruppene som er vanlige hos eldre pasienter med hoftebrudd, og ikke bare de legemidlene med dokumentert innflytelse på mortaliteten eller risiko for nytt brudd. Dette fordi vi ønsket å identifiserer årsakssammenhenger som ikke var kjent fra tidligere. Ulempen ved å inkludere årsaksfaktorer som ikke har noen dokumentert eller rasjonelt forklart innflytelse på

endepunktet er at man blir mer utsatt for å identifisere variabler som tilsynelatende er signifikante, men som ikke har noen reell innflytelse. Dette fordi rundt 5 % av variablene man tester vil være signifikante ved bruk av 95 % konfidensintervall. Multivariate analyser vil imidlertid kunne korrigere for blant annet seleksjonsbias. Dessuten er ulempen ved multivariate analyser at man ikke tar med mange nok variabler, slik at man potensielt utelater signifikante årsaksforklaringer.

5.1.2 Cox regresjons analyser

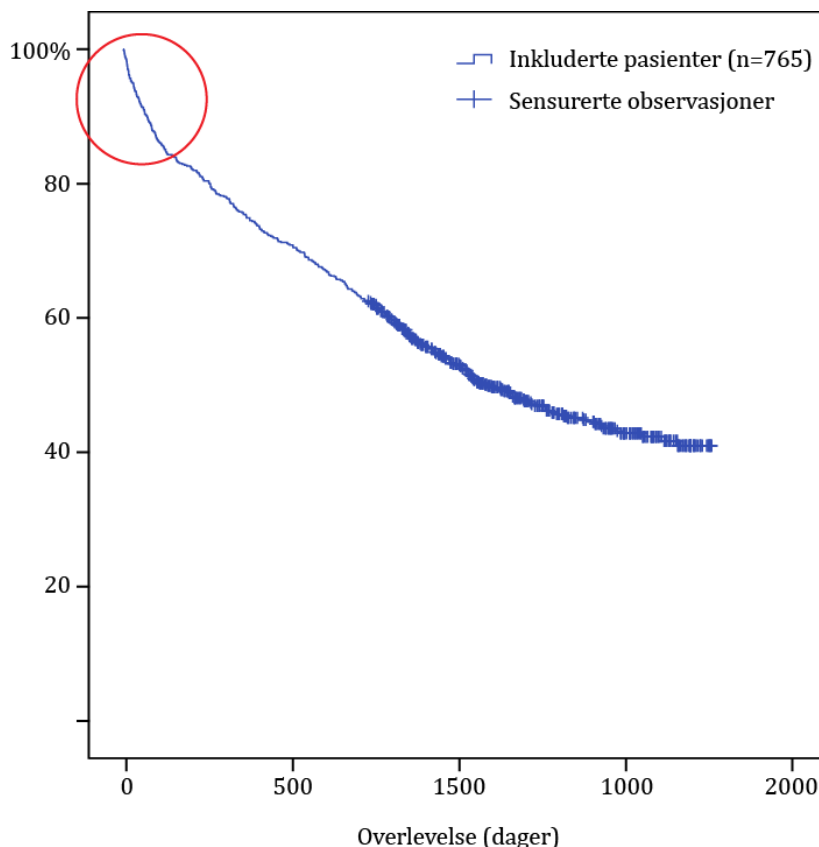
Cox regresjonsanalyser gjør det mulig å identifisere de av årsaksfaktorene som har en signifikant innflytelse på utfallet når man samtidig korrigerer for innflytelsen av alle årsaksfaktorene. Å bygge opp en modell av signifikante årsaksfaktorer kan imidlertid utføres på ulike måter. Tre av de mest brukte metodene er forward selection, backward deletion og forward LR, og vi benyttet oss av alle disse tre teknikkene for å forsikre oss om at modellene vi endte opp med både var robuste og reproducerbare. De tre modellene ga opphav til de samme signifikante variablene ved undersøkelse av mortaliteten i løpet av de første tre månedene, og ved undersøkelse av mortaliteten i løpet av hele observasjonstiden var det kun en enkelt variabel som varierte ved sammenlikning av de tre ulike modellene.

5.1.3 Propensity Score

I tillegg til Cox analysene utførte vi også PS matching da dette er en teknikk som ofte brukes i sammenlignbare studier. PS matching gjør det mulig å oppnå "balanse" for alle forklaringsvariablene som blir undersøkt, slik at behandlingsgruppen og kontrollgruppen blir mest mulig like. PS matching tar derfor hensyn til at alle faktorene opptrer med ulik hyppighet. Dette kan være av betydning fordi noen av variablene som ikke var signifikante med utgangspunkt i vårt materiale, kunne vært signifikante dersom pasientmaterialet hadde vært stort nok. PS matching fungerer også godt når man har rikt sett av forklaringsvariabler. Det må imidlertid understrekes at PS matching oftest brukes i prospektive studier som et alternativ til randomiserte undersøkelser, både for å spare kostnader, men også for å unngå en del etiske betraktninger. I vårt materiale mistet en del av årsaksvariablene signifikans etter PS matching. Årsaken til dette var at pasientantallet ble kraftig redusert med bredere konfidensintervaller til følge.

5.1.4 Ulemper ved studien

Mangelen på KMI verdier og mål for kognitiv funksjon utgjorde sammen med den retrospektive oppbyggingen de største svakhetene ved studien. Hvis studien hadde vært utført prospektivt kunne tidsavhengige faktorer blitt inkludert i stedet for bare å registrere årsaksfaktorene ved innleggelsestidspunktet (baseline verdier). Dermed ville man kunne korrigert for at både typen og dosering av ulike legemidler endres over tid, og at disse faktorene på ingen måte utgjør statistiske variabler. På grunn av at det kun var baseline verdiene som var tilgjengelige ble også mortaliteten i løpet av de første tre månedene undersøkt. Disse analysene var mindre utsatt for eventuelle endringer etter at pasientene ble utskrevet fra sykehuset. I tillegg var disse undersøkelsene interessante fordi fallet på overlevelseskurven var størst kort tid etter bruddet (figur 7), og årsakene til dette kan være forskjellige fra årsakene til dødeligheten over et lengre tidsperspektiv.



Figur 7. Kaplan Meier kurve som viser overlevelse hos alle pasientene som ble inkludert i studien. Dødeligheten er spesielt høy de første tre månedene etter bruddet (markert i rødt).

Opplysninger om dødstidspunktet ble innhentet fra folkeregisteret, noe som bidro til at analysene kunne utføres med stor grad av sikkerhet med hensyn til den observerte mortaliteten. Imidlertid innhentet vi ingen opplysninger om selve dødsårsaken og dette utgjør en annen svakhet ved studien. Samtidig er det viktig å understreke at selv om noe av hensikten med dødsårsaksregisteret er å gi grunnlag for forskning, er det ikke alltid sikkert at registeret er av en slik kvalitet at det egner seg til forskningsmessige formål. Den potensielt største feilkilden i dødsattestene er unøyaktighet i legens diagnose. For eksempel kan diagnosen gitt i dødsattesten være feil, eller årsaksrekkefølgen i diagnosen kan være gal. Dette kan potensielt bidra til usikkerhet knyttet til konklusjoner basert på opplysninger innhentet fra registeret [84-86].

Ved analysene av risiko for et nytt hoftebrudd medførte valget av en retrospektiv journal gjennomgangen en fare for ikke å fange opp alle pasientene. Blant annet kunne behandlingen ha blitt gitt på et annet sykehus som følge av flytting eller reisevirksomhet uten at det ble registrert i vårt materiale. Imidlertid dreide dette seg sannsynligvis om kun et fåtall pasienter, da pasientgruppen som helhet i liten grad flytter på seg. Dessuten vil disse pasientene etter endt kirurgisk behandling overflyttes til hjemstedssykehuset på grunn av et økt omsorgsbehov og for å kunne gi nødvendig hjelp til opptrening.

5.1.5 Fordeler ved studien

En av de største styrkene ved studien var at den retrospektive gjennomgangen gjorde det mulig å inkludere alle pasientene som ble innlagt i løpet av det aktuelle tidsrommet uten behov for samtykke. I tillegg gjorde oppbyggingen av studien det mulig å inkludere et forholdsvis stort antall pasienter. For å forsikre oss om at samtlige pasienter med hoftebrudd ble fanget opp, ble avdelingens eget hendelsesregister kontrollert opp mot sykehusets register over utskrivelsesdiagnoser og behandlingkoder. Kun et mindre antall pasienter ble ekskludert på grunn av manglende journalopplysninger, i tillegg ble pasienter med en ikke kurerbar kreftsykdom ekskludert da disse pasientene hadde en svært kort levetid.

5.2 Resultater

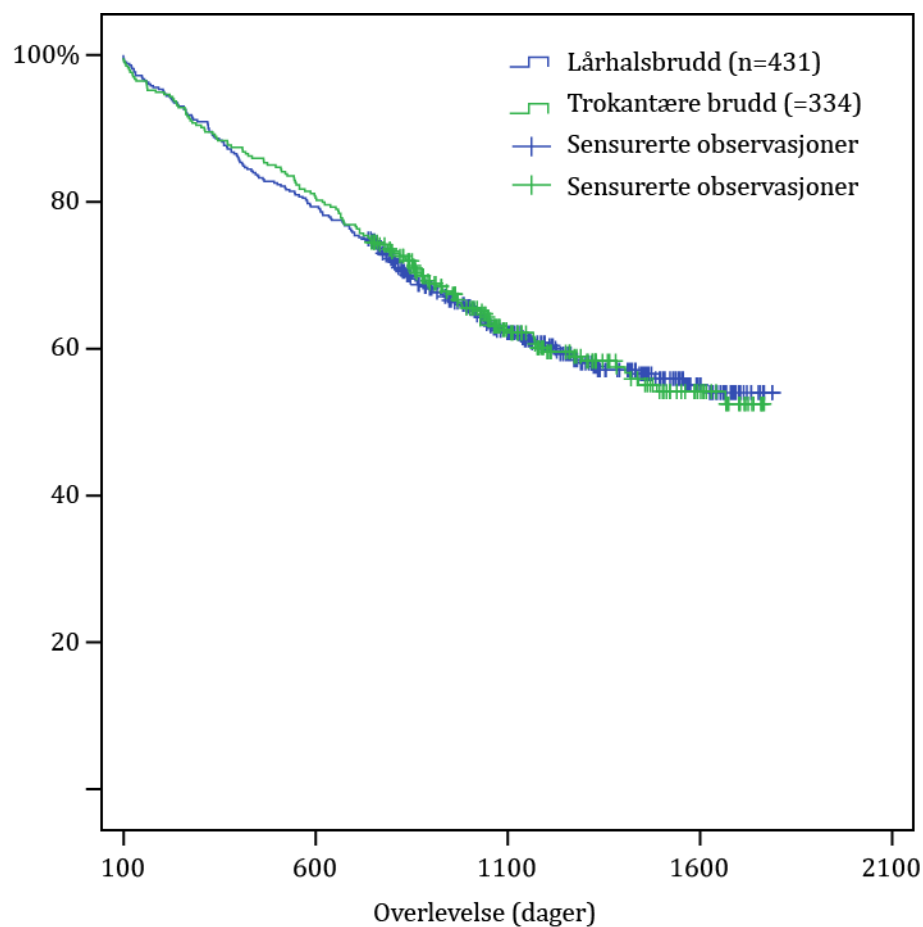
5.2.1 Sammensetning av pasientene

Vi valgte å inkludere pasienter eldre enn 65 år, en gruppe som faller inn under definisjonen geriatriske pasienter. Det er sjelden at yngre pasienter inkluderes i sammenlignbare studier, dessuten representerer yngre individer en helt annen pasientgruppe hvor hoftebruddet ofte er et resultat av høyenergi skader som ved trafikkulykker eller fall fra stor høyde [8, 29]. I vårt materiale var gjennomsnittsalderen i overkant av 80 år, 24 % av pasientene bodde på sykehjem og kvinneandelen utgjorde 72 %, noe som er i tråd med det som tidligere har vært rapportert i Norge [9, 64]. Dødeligheten var også lik det som har blitt publisert tidligere, og mortaliteten var spesielt høy de første tre månedene etter bruddet [62, 65, 73].

5.2.2 Betydningen av type hoftebrudd

Lårhalsbrudd og trokantære brudd blir vanligvis betraktet som en ensartet gruppe i epidemiologiske studier og de to pasientgruppene blir ofte undersøkt sammen. I vårt materiale hadde imidlertid pasientene med trokantære brudd en høyere gjennomsnittsalder og en høyere ASA score i tillegg til at hemoglobinverdiene og det gjennomsnittlige arteriestrykket var lavere. Dette er i samsvar med andre studier som også har vist at pasientene med trokantær brudd representerer en eldre og sykere pasientgruppe sammenlignet med lårhalsbruddene [52, 53]. Ved å justere for ASA score, alder, MAP og hemoglobinverdier hadde pasienten med lårhalsbrudd og trokantære brudd en tilnærmet lik overlevelse, og vi valgte derfor i likhet med tidligere arbeider å behandle hoftebruddene som en enhetlig gruppe. Et interessant funn ved analyse av Kaplan Meier kurvene i vårt materiale var at forskjellen i mortalitet gjorde seg gjeldene i all hovedsak de første tre månedene etter bruddet, mens overlevelsen var tilnærmet identisk etter denne perioden (figur 8). Dette gjorde seg utslag i at log rank test bare var signifikant de første tre månedene når man sammenlignet lårhalsbrudd og trokantære brudd. En av faktorene som kanskje bidrar denne forskjellen i tidlig mortalitet er at blødningene er kraftigere hos pasientene med trokantære brudd fordi bruddene rammer en rikt vaskularisert del av hofteskjelettet. Vi observerte dessuten at etter justering for hemoglobin verdiene ved Cox regresjon hadde ikke bruddtypen noen signifikant innflytelse på mortaliteten lenger. Denne observasjonen gjør det naturlig å stille spørsmålet om pasientene med trokantære brudd har en større fordel av rask kirurgisk behandling fordi tidlig reposisjon og stabilisering

av bruddet vil kunne redusere blødningen. En prospektiv studie vil eventuelt kunne bekrefte disse funnene, og dessuten utgjøre et viktig bidrag til diskusjonen rundt fordeler og ulemper ved rask kirurgiske behandlingen av hoftebrudd. Sett i lys av dette funnet burde vi ha inkludert operasjonstidspunktet som egen årsaksvariabel, men samtidig ville sannsynligvis ASA score, MAP og hemoglobinverdier ha korrigert for dette i de multivariate analysene.



Figur 8. Kaplan-Meier kurve som viser overlevelse hos pasienter med lårhalsbrudd og trokantære brudd fra dag 90 etter bruddtidspunktet.

5.2.3 Multivariate analyser

I vårt materiale var som forventet flere av variablene som var signifikante ved de univariate analysene, ikke signifikante ved de multivariate analysene. Dessuten var også det motsatte tilfelle, og noen av variablene ble signifikante først etter at man hadde utført multivariate regresjonsanalyser. En stor styrke ved de to Cox regresjonsmodellene vi bygget opp

(mortalitet etter tre måneder og hele oppfølgingsperioden) var at de samme variablene var signifikante, uavhengig av hvilken metode vi benyttet for å bygge opp modellene. Dette medførte at vi endte med robuste og reproducerbare modeller. Ved sammenligningen av mortaliteten i løpet av de første tre månedene og i løpet hele oppfølgingsperioden var det riktignok en del forskjeller med hensyn til hvilke årsaksvariabler som ble inkludert i Cox modellene. Samtlige av disse årsaksfaktorene har imidlertid, med unntak av bisfosfonater, vært vist å ha signifikant innflytelse på mortaliteten i en rekke tidligere studier. Av disse var alder, hemoglobin, bruk av loop diuretika og antipsykotika, KOLS, diabetes og kjønn felles for de to modellene, mens hjerterefrekvens og CRP kun var signifikante ved analysene for de første tre månedene. I kontrast var kreatinin, røyking, ASA klassifisering, angiotensin II-reseptorantagonist, systemiske steroider og institusjonalisering kun signifikante ved analysene som tok for seg hele oppfølgingsperioden. At det foreligger forskjeller mellom disse to analysene er kanskje ikke så overraskende da pasientene i den umiddelbare postoperative perioden utsettes for en betydelig kardiovaskulær påkjenning, og samtidig infeksjonssykdom vil kunne forverre denne belastningen. I så måte kan man forklare hvorfor hjerterefrekvens og CRP hadde innflytelse på den kortsiktige mortaliteten, men samtidig ville man ha forventet at også ASA klassifiseringen hadde hatt betydning for dødeligheten de først tre månedene.

5.2.4 Polyfarmasi

Legemiddelbehandling hos eldre kan representere en stor utfordring. Økt morbiditet og fysiologiske aldersforandringer gjør det kliniske bildet mer sammensatt, i tillegg kan det være praktiske vanskeligheter knyttet til selve administreringen av medisiner. Polyfarmasi er assosiert med økt morbiditet og mortalitet [87], og kan dessuten gi liten helsemessig gevinst sett i forhold til kostnadene. Bruken av mange medikamenter samtidig er som oftest knyttet opp mot behandling av komplekse problemstillinger eller tilstander hvor man ikke når behandlingsmålet ved administrering av et enkelt medikament. I vårt materiale var medianverdien for antall legemidler pasientene brukte på innleggelsestidspunktet fire, men antallet varierte helt opp til 17 enkeltmedikamenter administrert til en og samme pasient. Det foreligger en rekke studier som har undersøkt legemiddelbruk hos sykehjemsbeboere, men kun et mindre antall studier har sett på polyfarmasi spesifikt hos pasienter med hoftebrudd. Dette er i all hovedsak studier som har blitt utført utenfor Norge og generelt har man funnet økt risiko for død og nye brudd ved samtidig bruk av flere medikamenter [88]. En studie som ble utført i Oslo viste at medianverdien for legemiddelforbruket til alle sykehjemspasientene

var åtte faste legemidler (variasjon, 6-12) [89]. I en annen tverrsnittsundersøkelse som ble utført i Bergen undersøkte man legemiddelbruk i forhold til pasientenes kognitive status. Man fant da at sykehjemsbeboere i gjennomsnitt brukte fem legemidler daglig. I tillegg var det slik at demente pasienter i gjennomsnitt brukte færre medikamenter sammenlignet med pasienter uten demens. Det ble antydnet at denne forskjellen skyldtes at pasientene med en kognitiv svekkelse hadde en nedsatt evne til å vurdere og til å formidle sin egen helsesituasjon [87]. I vårt materiale fant vi ingen signifikant innflytelse av polyfarmasi på verken mortalitet eller bruddrisiko ved multivariate analyser, dette fordi spesifikke enkeltsykdommer og individuelle medikamenter hadde en langt større innflytelse.

5.2.5 Loop diuretika

I tråd med hva som har vært publisert tidligere fant vi at bruk av diuretika er assosiert med høyere dødelighet. Blant annet har Juliebø og medarbeidere vist at diuretika var den viktigste risikofaktor for død etter hoftebrudd i en studie utført i Oslo [64]. For å avklare om ulike typer diuretika har forskjellig innflytelse på mortaliteten, delte vi diuretika inn i grupper avhengig av virkningsmekanismen. I de multivariate Cox regresjonsanalysene var det imidlertid bare loop diuretika som var signifikant assosiert med økt mortalitet, tiazidene indikerte en lavere risiko for død, men verken tiazidene eller aldosteron antagonistene hadde noen signifikant innflytelse på mortaliteten. Dette er i samsvar med andre studier som viser en høyere mortalitet hos eldre pasienter som bruker loop diuretika, dessuten ser det ut til at type og dose er av betydning ved behandling av hjertesvikt [90-92]. Vi gjorde imidlertid ingen dose betingede analyser og ved undersøkelse av de to undergruppene av loop diuretika, furosemid og bumetanid, var begge undergruppene signifikant assosiert med en høyere mortalitet i løpet av de første tre månedene. Sett under hele oppfølgingstiden var det bare furosemid som var signifikant assosiert med en høyere mortalitet. Samtidig er det sjelden at pasienter blir gitt loop diuretika fast over såpass lang tid, og uten prospektive data kan man ikke trekke noen endelig konklusjon på om det foreligger en forskjell mellom de to legemidlene. Pasientene som ble gitt loop diuretika var eldre og sykere sammenlignet med de andre pasientene (tabell 8), men multivariate regresjonsanalyser viste at loop diuretika også var signifikant når man justerte for disse faktorene. Unntaket var analysen av mortaliteten i hele oppfølgingsperioden etter PS matching. Grunnen til dette kan være et bredere konfidensintervall som resultat av et færre antall pasienter inkludert i analysen, men samtidig falt dessuten HR fra 1,3 til 1,2. Kun 33 % av pasienten som ble gitt loop diuretika i vårt

materiale hadde diagnosen hjertesvikt, og vi fant heller ingen signifikante interaksjoner mellom loop diuretika og andre tilleggssykdommer. Derfor kan det på bakgrunn av vårt materiale, i likhet med andre studier, se ut som om bruk av loop diuretika alene predikerer en høyere mortalitet, uavhengig av tilleggssykdommer og somatisk status. Hvilke mekanismer som ligger til grunn for dette er uklart, men både elektrolytt forstyrrelse, økt beintap og dehydrering har vært foreslått [47, 93-95]. I tillegg kan diuretika behandlingen resultere i et for lavt blodtrykk (hypotensjon) som igjen kan gi blant annet falltendens og dårligere nyrefunksjon [91].

5.2.6 Antipsykotika

Både legemiddelverket og FDA har gått ut med en advarsel om at antipsykotika øker mortaliteten ved bruk hos eldre pasienter med en kognitiv svikt, og det var derfor ikke uventet at disse medikamentene også var assosiert med en økt mortalitet i vårt materiale [81, 82]. Bruk av antipsykotika predikerte en høyere mortalitet både i Cox regresjonsmodellene og ved PS matching. Imidlertid er det fremdeles omdiskutert om mortaliteten ved bruk av atypiske og typiske antipsykotika er like stor, vi utførte derfor Cox regresjonsanalyser med begge de to undergruppene og fant at kun de typiske antipsykotika var signifikante med hensyn til mortaliteten de første tre månedene. Dette er i tråd med studien utført av Wang og medarbeidere som viste at typiske antipsykotika hadde høyere risiko for død sammenlignet med atypiske antipsykotika [46]. Samtidig er det viktig å understreke at kun 27 pasienter brukte atypiske antipsykotika sammenlignet med 58 pasienter som ble gitt typiske antipsykotika, men forskjellen i signifikans kan ikke forklares ved et smalere konfidensintervall alene siden også HR verdiene var ulike. Ved analyse av mortaliteten i hele oppfølgingsperioden fant vi imidlertid ingen forskjell, og bruk av begge typer antipsykotika medførte en høyere dødelighet. Hvorfor bruken av antipsykotika medfører en høyere mortalitet er ikke helt avklart, men tidligere arbeider har vist at den medfører en økt risiko for cerebrovaskulære hendelser [80, 96]. En mulig forklaring på dette er økt aggregering av blodplater, raskere hjerterytme på grunn av antikolinerg eller antiadrenerg effekt eller venestase som følge av ekstrapyramidale bivirkninger i form av dystonier. En ulempe ved vår studie var at vi ikke gjorde noen registrering av kognitiv funksjon og derfor ikke kunne gjøre interaksjonsanalyser for behandling med antipsykotika hos pasienter med demens. Ved øvrige interaksjonsanalyser indikerte samtidig bruk av antihistaminer og antipsykotika en økt mortalitet de første tre månedene, men disse analysene var basert på et mindre antall pasienter

da kun et fåtall brukte begge legemidlene. Behandling med disse medikamentene har imidlertid vært knyttet opp mot rytme forstyrrelser i hjertet [97].

5.2.7 Bisfosfonater

Nokså overraskende fant vi at bruken av bisfosfonater i vårt materiale resulterte i en signifikant økt mortalitet i løpet av de første tre månedene etter hoftebruddet, men i likhet med bruddtype var det ingen vesentlige forskjeller i mortaliteten etter denne perioden. Dette er i sterk kontrast til hva som har blitt rapportert tidligere. En stor prospektiv randomisert undersøkelse fra 2009 viste at bruken av bisfosfonater dosert intravenøst en gang årlig førte til en signifikant redusert mortalitet, forutsatt at medikamentet ble gitt mer enn to uker etter hoftebruddet [98]. Samtidig så det ut til at reduksjonen i mortaliteten var avhengig av på hvilket tidspunkt etter hoftebruddet behandlingen ble startet opp på [99]. Tilsvarende fall i mortaliteten ble rapportert i en annen undersøkelse fra 2011, denne gang ved bruk av bisfosfonater gitt peroralt [79]. Begge disse undersøkelsene var basert på pasienter som hadde gjennomgått et hoftebrudd, men det har også blitt publisert en prospektiv kohort studie med institusjonaliserte eldre pasienter som viser den samme reduksjonen i mortalitet ved administrering av bisfosfonater [78]. En mulig forklaring på våre motstridende funn kan være seleksjonsbias, dessuten ble dataene innhentet retrospektivt og det var kun baseline verdier som var tilgjengelige. Materialet var også begrenset da kun 47 av pasientene brukte bisfosfonater på bruddtidspunktet. Samtidig hadde bisfosfonater en signifikant innflytelse på mortaliteten i alle de tre multivariate regresjonsmodellene vi benyttet. Riktignok var ikke bruk av medikamentet signifikant ved PS matching, men pasientantallet var lite og HR steg til 2,9. Dessuten hadde ingen av de øvrige studiene sammenlignet pasienter som brukte bisfosfonater på bruddtidspunktet. Dette er av interesse fordi bisfosfonater hemmer osteoklastene. Hvis kalsium samtidig mobiliseres til bruddstedet, kan en lav konsentrasjon av kalsium i serum forverres (hypokalsemi) [100]. Dessuten vil en redusert nyrefunksjon som resultat av hoftebruddet kunne gi for høye konsentrasjoner av bisfosfonater [101]. Pasienter med hypokalsemi og redusert nyrefunksjon ble derfor ekskludert fra de prospektive undersøkelsene. I tillegg ble pasientene gitt vitamin D i forkant av bisfosfonat behandlingen for å forebygge kalsiummangel. Det er dessverre ikke urimelig å anta at oppfølgingen som ble gitt i de prospektive studiene ikke alltid gjenspeiler den kliniske praksisen i hverdagen. I vår studie sto 21 (44,7 %) av pasientene behandlet med bisfosfonater på kalsiumtilskudd i kombinasjon med vitamin D. Imidlertid var mortaliteten etter tre måneder hos disse

pasientene 33,3 % sammenlignet med 11,5 % hos pasientene som ikke fikk tilskudd. Det er derfor liten grunn til å tro at hypokalsemi var årsaken til den høye mortaliteten i vårt materiale. Uansett er det grunn til å stille spørsmålet om behandlingen med bisfosfonater bør opphøre i forbindelse med et større brudd, og en prospektiv undersøkelse vil kunne avkrefte eller bekrefte de funnene vi har gjort.

5.2.8 Angiotensin II-reseptorantagonister og systemiske steroider

I vårt materiale hadde både angiotensin II-reseptorantagonister og systemiske steroider en signifikant innflytelse på mortaliteten i løpet av hele oppfølgingsperioden, men ikke for de tre første månedene. Imidlertid kan man ikke på bakgrunn av disse funnene annet en antyde at det foreligger en viss assosiasjon. Dette fordi vi ikke vet om behandlingen med disse medikamentene kan ha vært avsluttet i løpet av oppfølgingsperioden og sannsynligvis påbegynt hos enkelte andre. Spesielt bruken av systemiske steroider er som oftest midlertidig og kan dessuten være intermitterende. Generelt har angiotensin II-reseptorantagonister vært vist å redusere mortaliteten hos eldre pasienter med hypertensjon, hjertesvikt [102] og diabetes [103], men også tiazider og ACE hemmere kan redusere dødeligheten i noen av de samme pasientgruppene uten at dette ble avdekket i vårt materiale. Juliebø og medarbeidere som også undersøkte pasienter med hoftebrudd i Oslo fant i kontrast til vårt materiale, ingen signifikant innflytelse på mortaliteten ved bruk av angiotensin II-reseptorantagonister [64]. At bruken av systemiske steroider ga en høyere mortalitet var ingen stor overraskelse, dette er medikamenter med en rekke bivirkninger som brukes til behandling av til dels alvorlige sykdommer med høy dødelighet [104]. Systemiske steroider brukes også ved behandling av alvorlig KOLS. Vi fant imidlertid ingen signifikant interaksjon mellom KOLS og bruk av steroider i forhold til mortaliteten. Pasienter med KOLS som brukte systemiske steroider hadde ikke en høyere dødelighet sammenlignet med pasienter som brukte steroider av en annen årsak eller pasienter som bare hadde KOLS.

5.2.9 Risiko for nytt hoftebrudd

I løpet av oppfølgingsperioden pådro 60 (7,8 %) av pasientene seg et nytt hoftebrudd, og sammensetningen av disse pasienten var nokså lik sammensetningen av pasientene uten nye hoftebrudd (tabell 14). Et av problemene ved å vurdere risikoen for et nytt hoftebrudd var at vi ikke hadde registrert årsaksfaktorer som tidligere har blitt vist å ha stor innflytelse på

utfallet. I sær gjaldt dette høyde og vekt, osteoporose, ernæringsstatus og aktivitetsnivå [88, 105]. Dessuten var det relativt sett kun et lite antall pasienter som pådro seg et nytt brudd i løpet av oppfølgingsperioden. Dette betyr at man skal være svært forsiktig med å trekke noen konklusjoner basert på vårt materiale, men analysene avslørte allikevel noen interessante funn. Ved de univariate analysene medførte acetylkolinesterasehemmere og bruk av antidepressiva en signifikant økt risiko for et nytt hoftebrudd, mens røyking var grensesignifikant (tabell 15). Både røyking og antidepressiva har blitt rapportert å ha en stor innflytelse på bruddrisiko i tidligere arbeider [106, 107]. Imidlertid fant vi ingen signifikant innflytelse ved bruk av benzodiazepiner og systemiske steroider som ved siden av antidepressiva, kanskje er de best dokumenterte legemidlene som gir økt bruddrisiko [105]. Acetylcholinesterasehemmere har blitt assosiert med bruddrisiko også i tidligere arbeider, men i mindre grad sammenlignet med de andre risikofaktorene som er nevnt over [48]. Noe overraskende fant vi at bruk av loop diuretika indikerte en viss beskyttelse mot et nytt hoftebrudd, p-verdien var grensesignifikant og dette er i kontrast til tidligere arbeider [47]. Ved univariate regresjonsanalyser på undergruppene av antidepressiva fant vi at både SSRI og TCA hadde en HR på henholdsvis 2,4 og 1,8, mens SNRI hadde en HR på 1,0. Kun SSRI var signifikant ($p=0,004$), og dette er i tråd med det som har blitt publisert tidligere [106]. Det er imidlertid viktig å understreke at i vårt materiale brukte kun 23 og 11 pasienter henholdsvis TCA og SNRI preparater sammenlignet med 105 pasienter behandlet med SSRI, og dette vil selvfølgelig ha innflytelse på beregningene av p-verdier. Ved multivariate Cox regresjonsanalyser var det kun røyking ($p=0,049$) og bruk av antidepressiva ($p=0,07$) som var signifikante. I kontrast hadde både acetylkolinesterasehemmere og loop diuretika en p-verdi på 0,16. PS matching for antidepressiva ($p=0,010$) og røyking ($p=0,019$) bekreftet funnene fra regresjonsanalysene.

6 Konklusjon

Vi har kartlagt bruken av legemidler hos pasienter med hoftebrudd og forsøkt å identifisere medikamenter med innflytelse på dødelighet og risiko for et nytt hoftebrudd. Pasientene ble fulgt opp med en median oppfølgingstid på 876 dager (variasjon, 1-1839). Vi fant at behandling med loop diuretika (justert HR= 2,4) og antipsykotika (justert HR=2,0) var assosiert med en høyere dødelighet de første tre månedene etter bruddet. Tilsvarende så vi at bruk av bisfosfonater førte til en økt dødelighet i samme tidsperiode (justert HR=2,5), men dette er i kontrast til hva som har blitt vist tidligere. Ved undersøkelse av mortaliteten i løpet av hele oppfølgingsperioden hadde pasienter som ble gitt antipsykotika (justert HR=1,7), systemiske steroider (justert HR=1,6) og loop diuretika (justert HR=1,3) en høyere dødelighet, mens behandling med angiotensin II-reseptorantagonister i samme periode var beskyttende (justert HR=0,60).

Av de inkluderte pasientene pådro 60 (7,8 %) seg et nytt hoftebrudd i løpet av oppfølgingsperioden, og vi fant at behandling med antidepressiva (justert HR=3,6) og røyking (justert HR=3,1) medførte en økt risiko.

Det er viktig og understreke at studien ble utført retrospektivt og årsaksfaktorene ble kun registrert på innleggelsestidspunktet. Dessuten var det enkelte årsaksfaktorer med dokumentert innflytelse på prognosen som ikke lot seg innhente.

Litteraturliste

1. WHO. *Definition of an older or elderly person*. [cited 2012 11.05]; Available from: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>.
2. Helsebiblioteket.no. *Definisjon av geriatri*. 2008 [cited 2012 11.05]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/Eldre/27699.cms>.
3. Kammerlander, C., et al., *Long-term functional outcome in geriatric hip fracture patients*. Arch Orthop Trauma Surg, 2011. **131**(10): p. 1435-44.
4. *Europe in figures. Eurostat yearbook 2008*, G. Schäfer, Editor 2008, Office for Official Publications of the European Communities: Luxembourg. p. 1-566.
5. Cheong, H.W., W.C.G. Peh, and G. Guglielmi, *Imaging of diseases of the axial and peripheral skeleton*. Radiol Clin North Am, 2008. **46**(4): p. 703-733.
6. Ortopedisk klinikk - Helse-Bergen HF, *Nasjonalt hoftebruddregister*, 2010: Haukeland sykehus, Bergen.
7. Kaastad, T.S., H.E. Meyer, and J.A. Falch, *Incidence of hip fracture in Oslo, Norway: differences within the city*. Bone, 1998. **22**(2): p. 175-8.
8. Lofthus, C.M., et al., *Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway*. Bone, 2001. **29**(5): p. 413-8.
9. Holvik, K., et al., *Predictors of mortality in older hip fracture inpatients admitted to an orthogeriatric unit in oslo, norway*. J Aging Health, 2010. **22**(8): p. 1114-31.
10. Sosial- og Helsedirektoratet, *Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd*, 2005: Oslo. p. 1-79.
11. Folkehelseinstituttet. *Hoftebrudd*. 2008 [cited 2012 11.05]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4577:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:70816::1:6043:4:::0:0.
12. Rogmark, C., et al., *Incidence of hip fractures in Malmo, Sweden, 1992-1995. A trend-break*. Acta Orthop Scand, 1999. **70**(1): p. 19-22.
13. Huusko, T.M., et al., *The changing picture of hip fractures: dramatic change in age distribution and no change in age-adjusted incidence within 10 years in Central Finland*. Bone, 1999. **24**(3): p. 257-9.
14. Netter, F.H., *Atlas of human anatomy* 2006: Saunders (4 edition).
15. Koval, K.J. and J.D. Zuckerman, *Anatomy*, in *Hip fractures: A practical guide to management*, K.J. Koval and J.D. Zuckerman, Editors. 2000, Springer Verlag: New York. p. 1-8.
16. Abrahamsen, B., et al., *Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review*. Osteoporosis international, 2009. **20**(10): p. 1633-50.
17. Zuckerman, J.D., *Hip fracture*. N Engl J Med, 1996. **334**(23): p. 1519-1525.
18. Parker, M. and A. Johansen, *Hip fracture*. BMJ, 2006. **333**(7557): p. 27-30.
19. Frihagen, F., *On the diagnosis and treatment of femoral neck fractures*, 2009, University of Oslo: Oslo. p. 1-26.
20. Parker, M.J., *The management of intracapsular fractures of the proximal femur*. J Bone Joint Surg Br, 2000. **82**(7): p. 937-41.
21. Garden, R.S., *Low-angle fixation in fractures of the femoral neck*. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1961. **43**(4): p. 647-663.
22. Zlowodzki, M., et al., *Perception of Garden's classification for femoral neck fractures: An international survey of 298 orthopaedic trauma surgeons*. Arch Orthop Trauma Surg, 2005. **125**(7): p. 503-505.
23. Parker, M.J. and H.H. Handoll, *Intramedullary nails for extracapsular hip fractures in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3): p. CD004961.

24. Jin, W.J., et al., *Reliability of classification systems for intertrochanteric fractures of the proximal femur in experienced orthopaedic surgeons*. Injury, 2005. **36**(7): p. 858-861.
25. Pervez, H., et al., *Classification of trochanteric fracture of the proximal femur: a study of the reliability of current systems*. Injury, 2002. **33**(8): p. 713-5.
26. Dontas, I.A. and C.K. Yiannakopoulos, *Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007. **7**(3): p. 268-72.
27. Cummings, S.R. and L.J. Melton, *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. The Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1761-1767.
28. Taylor, B.C., et al., *Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures*. J Am Geriatr Soc, 2004. **52**(9): p. 1479-86.
29. Frihagen, F., et al., *Behandling av lårhalsbrudd*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2010. **130**(16): p. 1614-7.
30. Johnell, O. and J.A. Kanis, *An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures*. Osteoporosis international, 2006. **17**(12): p. 1726-33.
31. Cooley, M.R. and K.J. Koval, *Hip fracture: epidemiology and risk factors*. Techniques in Orthopaedics, 2004. **19**(3): p. 104-114.
32. Kanis, J.A., et al., *International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment*. Journal of bone and mineral research, 2002. **17**(7): p. 1237-1244.
33. Johnell, O. and J. Kanis, *Epidemiology of osteoporotic fractures*. Osteoporosis international, 2005. **16**: p. 3-7.
34. Sugarman, J.R., et al., *Hip fracture incidence in nursing home residents and community-dwelling older people, Washington State, 1993-1995*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(10): p. 1638-43.
35. Girman, C.J., et al., *Prediction of fracture in nursing home residents*. Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**(8): p. 1341-1347.
36. Dennison, E., Z. Cole, and C. Cooper, *Diagnosis and epidemiology of osteoporosis*. Current Opinion in Rheumatology, 2005. **17**(4): p. 456-61.
37. Haugeberg, G., *Osteoporose*. Norsk epidemiologi, 2008. **18**(1): p. 119-123.
38. Kanis, J.A., et al., *Smoking and fracture risk: a meta-analysis*. Osteoporosis international, 2005. **16**(2): p. 155-162.
39. Høidrup, S., et al., *Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(2): p. 253-9.
40. Mellbye, K.S. and C. Berg, *Storforbrukere av legemidler- sett fra apotekfarmasøytens ståsted*. Tidsskrift for Den norske Legeforening, 2004. **124**(23): p. 3069-3071.
41. Ziere, G., et al., *Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population*. British journal of clinical pharmacology, 2006. **61**(2): p. 218-223.
42. Hartikainen, S., E. Lonroos, and K. Louhivuori, *Medication as a risk factor for falls: critical systematic review*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2007. **62**(10): p. 1172-81.
43. Wagner, A.K., et al., *Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk?* Arch Intern Med, 2004. **164**(14): p. 1567-72.
44. Wang, P.S., et al., *Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(6): p. 892-8.
45. van den Brand, M.W., et al., *Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur*. Osteoporosis international, 2009. **20**(10): p. 1705-13.
46. Wang, P.S., et al., *Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications*. N Engl J Med, 2005. **353**(22): p. 2335-41.

47. Rejnmark, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Fracture risk in patients treated with loop diuretics*. Journal of internal medicine, 2006. **259**(1): p. 117-124.
48. Gill, S.S., et al., *Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study*. Arch Intern Med, 2009. **169**(9): p. 867-73.
49. Tromp, A., et al., *Predictors of fractures in elderly women*. Osteoporosis international, 2000. **11**(2): p. 134-140.
50. Klotzbuecher, C.M., et al., *Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis*. Journal of bone and mineral research, 2000. **15**(4): p. 721-739.
51. Farahmand, B.Y., et al., *Body size and hip fracture risk. Swedish Hip Fracture Study Group*. Epidemiology, 2000. **11**(2): p. 214-9.
52. Michaëlsson, K., et al., *Differences in risk factor patterns between cervical and trochanteric hip fractures*. Osteoporosis international, 1999. **10**(6): p. 487-494.
53. Meriläinen, S., et al., *Risk factors for cervical and trochanteric hip fracture during a fall on the hip*. Scandinavian journal of primary health care, 2002. **20**(3): p. 188-192.
54. Matre, K. and R.M. Hole, *Bruddbehandling 2009*, Bergen: Legeforlaget, Haukeland universitetssykehus.
55. Gjertsen, J.E., *Surgical treatment of hip fractures in Norway. The Norwegian Hip Fracture Register*, 2009, University of Bergen: Bergen. p. 1-67.
56. Frihagen, F., L. Nordsletten, and J.E. Madsen, *Hemiarthroplasty or internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial*. BMJ, 2007. **335**(7632): p. 1251-1254.
57. Rogmark, C., et al., *A prospective randomised trial of internal fixation versus arthroplasty for displaced fractures of the neck of the femur. Functional outcome for 450 patients at two years*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(2): p. 183-8.
58. Lu-Yao, G.L., et al., *Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports*. J Bone Joint Surg Am, 1994. **76**(1): p. 15-25.
59. Lykke, N., et al., *Fixation of fractures of the femoral neck. A prospective, randomised trial of three Ullevaal hip screws versus two Hansson hook-pins*. J Bone Joint Surg Br, 2003. **85**(3): p. 426-30.
60. Gjertsen, J.E., et al., *The Norwegian Hip Fracture Register: experiences after the first 2 years and 15,576 reported operations*. Acta orthopaedica, 2008. **79**(5): p. 583-593.
61. Hoelsbrekken, S.E., et al., *Okkulte brudd av proksimale femur*, 2005: Høstmøte.
62. Richmond, J., et al., *Mortality risk after hip fracture*. Journal of orthopaedic trauma, 2003. **17**(1): p. 53-56.
63. Tosteson, A.N.A., et al., *Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status*. Osteoporosis international, 2007. **18**(11): p. 1463-1472.
64. Juliebø, V., et al., *Medical treatment predicts mortality after hip fracture*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010. **65**(4): p. 442-9.
65. Todd, C., et al., *Differences in mortality after fracture of hip: the East Anglian audit*. BMJ, 1995. **310**(6984): p. 904-908.
66. Hu, F., et al., *Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis*. Injury, 2011. **43**(6): p. 676-685.
67. Forsen, L., et al., *Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender*. Osteoporosis international, 1999. **10**(1): p. 73-8.
68. Wehren, L.E., et al., *Gender differences in mortality after hip fracture: the role of infection*. J Bone Miner Res, 2003. **18**(12): p. 2231-7.

69. Johnell, O. and J.A. Kanis, *An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture*. Osteoporosis international, 2004. **15**(11): p. 897-902.
70. Johansson, C., et al., *Bone mineral density is a predictor of survival*. Calcif Tissue Int, 1998. **63**(3): p. 190-6.
71. Harris, I.A., et al., *A prospective study of the effect of nursing home residency on mortality following hip fracture*. ANZ J Surg, 2010. **80**(6): p. 447-50.
72. Cornwall, R., et al., *Functional outcomes and mortality vary among different types of hip fractures: a function of patient characteristics*. Clin Orthop Relat Res, 2004(425): p. 64-71.
73. Haentjens, P., et al., *Survival and functional outcome according to hip fracture type: a one-year prospective cohort study in elderly women with an intertrochanteric or femoral neck fracture*. Bone, 2007. **41**(6): p. 958-964.
74. Orosz, G.M., et al., *Association of timing of surgery for hip fracture and patient outcomes*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1738-43.
75. Roche, J.J., et al., *Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study*. BMJ, 2005. **331**(7529): p. 1374.
76. Gulcelik, N.E., et al., *Mortality after hip fracture in diabetic patients*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011. **119**(7): p. 414-8.
77. de Luise, C., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study*. Eur J Epidemiol, 2008. **23**(2): p. 115-22.
78. Sambrook, P.N., et al., *Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study*. Osteoporosis international, 2011. **22**(9): p. 2551-6.
79. Beaupre, L.A., et al., *Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture*. Osteoporosis international, 2011. **22**(3): p. 983-91.
80. Selbæk, G. and K. Engedal, *Atypiske antipsykotika hos eldre pasienter med demens*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2008. **128**(9): p. 1060-1061.
81. FDA (U.S. Food and Drug Administration). *Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics*. 2011 [cited 2012 11.05]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm124830.htm>.
82. Statens legemiddelverk. *Konvensjonelle antipsykotika gir også økt dødelighet hos eldre pasienter med demens*. 2008 [cited 2012 13.05]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_80329.aspx.
83. Hoelsbrekken, S.E., et al., *Risikofaktorer for behandlingssvikt ved osteosyntese av lårhalsbrudd*. Tidsskrift for Den norske legeförening, Accepted Tidsskriftet.
84. Alfsen, G.C., et al., *Kvalitetssikring ved dødsfall i sykehus*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2010. **130**(5): p. 476-479.
85. Reseland, S., *Dødsårsaksregisteret har for dårlig kvalitet*. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2009. **129**(9): p. 894.
86. Rogde, S., *Hvor pålitelig er dødsårsaksstatistikken?* Tidsskrift for Den norske legeförening, 2009. **129**(10): p. 980.
87. Nygaard, H.A., et al., *Nursing-home residents and their drug use: a comparison between mentally intact and mentally impaired residents. The Bergen district nursing home (BEDNURS) study*. Eur J Clin Pharmacol, 2003. **59**(5-6): p. 463-9.
88. Carriero, F.P. and C. Christmas, *In the clinic. Hip fracture*. Ann Intern Med, 2011. **155**(11): p. ITC6-1-ITC6-15; quiz ITC6-16.

89. Kersten, H., S. Ruths, and T.B. Wyller, *Farmakoterapi i sykehjem*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2009. **129**(17): p. 1732-1735.
90. Hasselblad, V., et al., *Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(10): p. 1064-9.
91. Ahmed, A., et al., *A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure*. International Journal of Cardiology, 2008. **125**(2): p. 246-53.
92. Fried, L.P., et al., *Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study*. JAMA, 1998. **279**(8): p. 585-92.
93. Thillemann, T.M., et al., *Use of diuretics and risk of implant failure after primary total hip arthroplasty: a nationwide population-based study*. Bone, 2009. **45**(3): p. 499-504.
94. Ebbesen, J., et al., *Drug-related deaths in a department of internal medicine*. Arch Intern Med, 2001. **161**(19): p. 2317-23.
95. Buajordet, I., et al., *Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment*. J Intern Med, 2001. **250**(4): p. 327-41.
96. Woollorton, E., *Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials*. CMAJ, 2002. **167**(11): p. 1269-70.
97. Yap, Y.G. and A.J. Camm, *Drug induced QT prolongation and torsades de pointes*. Heart, 2003. **89**(11): p. 1363-72.
98. Lyles, K.W., et al., *Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture*. N Engl J Med, 2007. **357**(18): p. 1799-809.
99. Eriksen, E.F., et al., *Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture*. J Bone Miner Res, 2009. **24**(7): p. 1308-13.
100. Peter, R., V. Mishra, and W.D. Fraser, *Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate*. BMJ, 2004. **328**(7435): p. 335-6.
101. Lewiecki, E.M. and P.D. Miller, *Renal safety of intravenous bisphosphonates in the treatment of osteoporosis*. Expert Opin Drug Saf, 2007. **6**(6): p. 663-72.
102. Bohm, M., et al., *From evidence to rationale: cardiovascular protection by angiotensin II receptor blockers compared with angiotensin-converting enzyme inhibitors*. Cardiology, 2010. **117**(3): p. 163-73.
103. Eurich, D.T., et al., *Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1330-4.
104. Contopoulos-Ioannidis, D.G. and J.P. Ioannidis, *Claims for improved survival from systemic corticosteroids in diverse conditions: an umbrella review*. Eur J Clin Invest, 2012. **42**(3): p. 233-44.
105. Marks, R., *Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970-2009*. Int J Gen Med, 2010. **3**: p. 1-17.
106. Eom, C.S., et al., *Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis*. J Bone Miner Res, 2012. **27**(5): p. 1186-1195.
107. Vestergaard, P. and L. Mosekilde, *Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis*. J Intern Med, 2003. **254**(6): p. 572-83.

TILRÅDING TIL INTERN KVALITETSSIKRING

Til: Sigurd Erik Hoelsbrekken, ortopedisk avdeling

Kopi:

Fra: Personvernombudet ved Oslo universitetssykehus

Saksbehandler: Kathrine Rogstad, personvernrådgiver

Dato: 01.11.11

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Personvernombudets tilråding til innsamling og
behandling av personopplysninger

Saksnummer/
Personvernnummer: 2011/19122

Personvernombudets tilråding til innsamling og behandling av personopplysninger for intern kvalitetssikring "Polyfarmasi hos den geriatriske pasient med brudd i proksimale femur"

Viser til innsendt melding om behandling av personopplysninger / helseopplysninger. Det følgende er en formell tilråding fra personvernombudet. Forutsetningene nedenfor må være oppfylt før innsamlingen av opplysningene / databehandlingen kan begynne.

Med hjemmel i Personopplysningsforskriftens § 7-12 jf. Helseregisterlovens § 36 har Datatilsynet ved oppnevning av personvernombud ved Oslo Universitetssykehus (OUS), fritatt sykehuset fra meldeplikten til Datatilsynet. Behandling og utlevering av helse- og personopplysninger meldes derfor til sykehusets personvernombud.

Personvernombudet har vurdert det til at den planlagte databehandlingen faller inn under helsepersonellovens § 26: *Den som yter helsehjelp, kan gi opplysninger til virksomhetens ledelse når dette er nødvendig for å kunne gi helsehjelp, eller for internkontroll og kvalitetssikring av tjenesten. Opplysningene skal så langt det er mulig, gis uten individualiserende kjennetegn.*

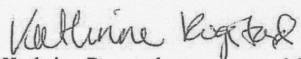
Personvernombudet tilrår at kvalitetsregisteret gjennomføres under forutsetning av følgende:

1. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i studien skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
2. Tilgangen til registeret skjer i overensstemmelse med taushetspliktbestemmelsene.
3. Data lagres aidentifisert på en av sykehusets servere beregnet på kvalitetsregistre. Annen lagringsform forutsetter gjennomføring av en risikovurdering som må godkjennes av personvernombudet ved OUS.
4. Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres som angitt i meldingen, og oppbevares separat på prosjektleders avlåste kontor på sykehuset.

5. Data slettes eller anonymiseres ved prosjektslutt 31.12.2012 ved at krysslisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes. Når formålet med registeret er oppfylt sendes melding om bekreftet sletting til personvernombudet.
6. Dersom formålet eller databehandlingen endres må personvernombudet informeres om dette.
7. Kontaktperson for prosjektet skal hvert tredje år sende personvernombudet ny melding som bekrefter at databehandlingen skjer i overensstemmelse med opprinnelig formål og helseregisterlovens regler.
8. Dersom publisering av resultatene i tidsskrift blir aktuelt, må det beslutes av leder etter nærmere avklaring med personvernombudet.

Studien er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier.

Med vennlig hilsen
for Personvernombudet



Kathrine Rogstad, personvernrådgiver
Kompetansesenter for personvern og sikkerhet
Stab fag & pasientsikkerhet
Oslo universitetssykehus HF

Epost: personvern@oslo-universitetssykehus.no
Web: www.oslo-universitetssykehus.no/personvern