

Osteoporos och frakturprevention

Östen Ljunggren, Institutionen för
Medicinska vetenskaper, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
Helena Salminen, Centrum för allmänmedicin, Institutionen för
neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm
Ove Törring, Institutionen för klinisk forskning och utveckling, Karolinska
Institutet och Sektionen för endokrinologi, Södersjukhuset, Stockholm

Inledning

Frakturer och osteoporos har ökat kraftigt i Sverige under de senaste decennierna. Ungefär varannan kvinna och var 4:e man drabbas av fraktur under sin livstid. Förebyggande insatser i form av livsstilsförändringar, som ska börja redan i unga år, torde vara en viktig insats för att minska antalet frakturer. Utöver fallpreventiva insatser bland de äldre finns även möjlighet att med farmakologisk behandling minska risken för frakturer, främst i kotor och höft. Nya nationella riktlinjer för utredning och behandling av osteoporos har kommit ut från Socialstyrelsen.

Osteoporos och frakturprevention

Osteoporosrelaterade frakturer utgör ett stort och ökande problem i takt med att befolkningen åldras. I Sverige inträffar årligen ca 70 000 frakturer efter fall i samma plan där den avgörande riskfaktorn, förutom fallbenägenhet, är låg benmassa. Av dessa är ca 17 000 höftfrakturer och 10 000 kliniska kotfrakturer. Frakturer är således ett stort hälsoproblem som inte bara orsakar lidande och ökad mortalitet för den enskilde patienten utan också utgör en avsevärd hälsoekonomisk belastning för samhället. En höftfraktur kostar > 150 000 kr under första året. Även kotfrakturer innebär reducerad livskvalitet och ökad mortalitet. Idag föreligger en grav underbehandling av högriskpatienter. Enligt de

öppna jämförelserna får endast 13–20% av postmenopausala frakturpatienter läkemedelsbehandling för att förebygga en ny fraktur.

Osteoporos definieras som en mindre mängd normalt sammansatt ben med minskad hållfasthet vilket leder till en ökad risk för frakturer (1). Osteoporos är således en riskfaktor för fraktur snarare än en regelrätt sjukdom.

Frakturrisken bedöms utifrån en riskfaktorprofil baserad på kliniska riskfaktorer. Genom att inom riskgruppen beräkna patientens frakturrisik på 10 års sikt med FRAX (se nedan) och med ledning av denna eventuellt utföra bentäthetsmätning förbättras möjligheten att målrikta läkemedelsbehandlingen till osteoporospatienter och undvika onödig behandling (2).

Frakturer relaterade till osteoporos

Osteoporos utvecklas i tysthet. Låg benmassa ger inga symtom före fraktur och oklara smärttillstånd går därför inte att förklara utifrån generell osteoporos. Bland postmenopausala kvinnor medför en sänkning av bentätheten med 10% (motsvarande 1 standardavvikelse; SD) ungefär en fördubbling av risken för fraktur hos patienter med osteoporos.

I kliniken utgör höftfrakturer samt multipla kompressioner de allvarligaste manifestationerna av osteoporos. Övriga frakturtyper som vanligtvis anses förknippade med osteoporos är radius-, överarms- och bäckenfrakturer (1).

Kotkompressioner

Benskörhetsfraktur i kotkropparna är den mest osteoporosrelaterade kliniska manifestationen. Frakturtypen drabbar företrädesvis postmenopausala kvinnor samt patienter med peroral kortisonbehandling. Frakturerna sitter oftast i mellersta och nedre bröstryggen samt i ländryggen.

Den kliniska bilden är plötsligt påkommen smärta lokaliserad i ryggen, utan fokal neurologi. Den akuta fraktursmärtan brukar klinga av inom ca tre månader, men kan kvarstå som ett mer kroniskt smärttillstånd – troligtvis orsakat av muskuloskeletala pålagringar. Vid upprepade kotkompressioner, med efterföljande längdminskning och kyfos, kan tillståndet medföra decennier av svårt lidande.

Höftfrakturer

Höftfrakturen är kliniskt sett den allvarligaste av benskörhetsfrakturerna. Den uppkommer som regel vid en fallolycka och oftast drabbas personer > 75 år med låg bentäthet. Risken för höftfrakturer ökar påtagligt med stigande ålder (medelåldern är 81 år för kvinnor). En höftfraktur kräver operation och efterförloppet präglas av långvarig rehabilitering och ofta kvarstående funktionsnedsättning. Tjugo procent av patienterna avlider inom ett år efter höftfrakturen – inte sällan bidrar annan samtidig sjukdom. Det stora antalet höftfrakturer i samhället, samt att de kräver operation och rehabilitering, har medfört att huvuddelen av kostnaderna för osteoporos utgörs av just denna frakturtyp.

Övriga perifera frakturer

När det gäller övriga frakturer, t ex radius-, humerus- och revbensfrakturer, är det osannolikt att dessa sjukdomstillstånd i sig motiverar långvarig läkemedelsbehandling. De bör snarare ses som signaler på ökad frakturrisik i höft eller kota och som skäl till vidare diagnostik med bentäthetsmätning och bedömning av frakturrisik och behandlingsindikation. Det är dock troligt att läkemedelsbehandling i syfte att reducera risken för höft- och kotfraktur även kommer att medföra reduktion av övriga perifera frakturer, även om dokumentationen är svagare.

Definition av osteoporos

Begreppet osteoporos har två definitioner. Den ena är en patologisk, morfologisk definition som säger att "osteoporos är ett tillstånd med en mindre mängd normalt sammansatt ben med förändrad mikroarkitektur, vilket leder till försämrad hållfasthet och därmed ökad risk för fraktur". Detta är en övergripande definition som är svår att använda i klinisk vardag. Därför finns det även en definition för operationell diagnostik från 1994 som WHO har ställt sig bakom. Denna diagnostik är helt baserad på bentäthetsmätningar och beräkningar av prospektiv frakturrisik utifrån dessa.

Definitionen av osteoporos med hjälp av bentäthetsmätning bygger på att BMD (bone mineral density)-värdet relateras till genomsnittet av BMD hos en referenspopulation av unga kvinnor som antas ha uppnått sitt livs bentäthetsmaximum, "peak bone mass" (PBM) vid 25–30 års ålder. Det antal SD som patientens mätvärde avviker från PBM BMD kallas "T-score". Om patientens BMD-värde relateras till patientens egen åldersgrupp kallas värdet för "Z-score" (1).

Den operationella diagnostiken baseras på att patienten jämförs med en referenspopulation bestående av individer av samma kön och etnicitet. Värdena anges i T-score. Utifrån detta koncept har WHO definierat två gränser:

- Osteopeni när patienten ligger mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för referensen.
- Osteoporos när patienten ligger 2,5 SD eller mer under medelvärdet för referensen.
- Begreppet "manifest osteoporos" innebär en bentäthet under –2,5 SD samt benskörhetsfraktur.

Det är viktigt att slå fast att detta begrepp gäller män > 50 år och postmenopausala kvinnor. För barn, premenopausala kvinnor samt för yngre män saknas i nuläget klara gränser för osteoporosdiagnostik och bentäthetsvärden anges i Z-score. I klinisk praxis tillämpas samma BMD-gränser hos män som hos kvinnor. Då en mycket stor del av osteoporosfrakturerna förekommer hos patienter med osteopeni är det nödvändigt

att även beakta andra riskfaktorer än BMD.

Riskfaktorer för benskörhetsfraktur

Det finns ett mycket stort antal kliniska faktorer som medför ökad frakturrisik (3,4). Samband till ett flertal livsstilsfaktorer, näringsämnen, sjukdomstillstånd och ökad fallbenägenhet är väl dokumenterade. Höftfrakturrisik är till stor del åldersberoende, med en dubblerad risk vart 5:e år från 70 till 90 års ålder. Kvinnor har ungefär dubbelt så hög höftfrakturrisik som män. Tidigare fragilitetsfraktur medför dubblerad risk för en ny fraktur, men efter kotfraktur högre (4-faldig). Minskad bentäthet medför en drygt dubblerad frakturrisik för varje lägre SD.

Frakturrisiken ökar med antalet riskfaktorer och riskfaktorprofilen är av central betydelse vid frakturprevention och används i den kliniska beslutsprocessen, se Faktaruta 1. Genom att i en riskmodell kombinera utvalda kliniska riskfaktorer med bentäthetsmätning optimeras frakturrisikvärderingen liksom underlaget för farmakologisk behandling (4–6). En sådan riskmodell är det av WHO godkända webbaserade verktyget FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) (6).

Enligt Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för osteoporos bör vid misstänkt osteoporos frakturrisiken beräknas med FRAX (2). FRAX baseras på en global multicenterkohort från vilken data på upp till 12 kliniska riskfaktorer (Faktaruta 1) samt bentäthetsmätning i höft ingår och den 10-åriga absoluta frakturrisiken för en patient kan därigenom beräknas (6). FRAX tar dock inte hänsyn till vissa riskfaktorer som kan indikera ökad frakturrisik, t ex antal tidigare frakturer, typen av dessa (t ex kotkompression), fallrisk och doser vid behandling med kortison.

Patogenes

Skelettet är en levande vävnad som hela tiden är under omsättning och hela skelettet byts ut, remodelleras, under 10–15 års tid. De cellulära processer som reglerar balan-

Riskfaktorer i FRAX (6)

FRAX finns tillgängligt via

www.shef.ac.uk/FRAX/

- Ålder
- Låg bentäthet i lårbenshalsen
- Kvinnligt kön
- Vikt
- Längd
- Tidigare fraktur i vuxen ålder
- Hereditet: höftfraktur hos någon av föräldrarna
- Aktuell rökning
- Pågående eller tidigare peroral kortisonbehandling mer än tre månader motsvarande ≥ 5 mg prednisolon/dag
- Diagnos av reumatoid artrit antingen från journal eller rapporterad av patienten
- Sekundär osteoporos (Typ 1-diabetes, osteogenesis imperfecta hos vuxen, obehandlad långvarig tyreotoxikos, hypogonadism eller menopaus < 45 års ålder, kronisk malnutrition eller malabsorption, kronisk leversjukdom).
- Ett alkoholintag på mer än 2–3 enheter/dag motsvarande en daglig konsumtion av ≥ 24 gram alkohol

sen mellan benresorption och bennybildning förmedlas av osteoklast, osteoblast och osteocyter. Ben resorberas av osteoklast och byggs kontinuerligt upp av osteoblast.

Osteoporos utvecklas när benresorptionen under längre tid eller pga disponerande sjukdom eller läkemedelsbehandling överstiger bennybildningen. Detta kan antingen orsakas av en ökning av benresorptionen, minskning av benformationen eller en kombination av dessa så att resultatet blir förlust av benmassa. Med tiden minskar således trabeklernas tjocklek och antal, och perforationer av förtunnade trabekler medför drastiskt försämrade hållfasthet i skelettet som följd. Den åldersrelaterade minskningen i bentäthet omfattar både kortikalt och trabekulärt ben men är mest uttalad i trabekulärt ben hos kvinnor de närmsta åren efter menopaus.

Remodelleringsprocessen regleras av ett stort antal hormoner och cytokiner som styr rekrytering och aktivering av osteoklast, och som avgör storleken av den osteoblastiska benbildningen. Hypogonadism och hyperparatyreoidism leder till ökad resorp-

tion medan kortisonbehandling och allmänt åldrande främst leder till minskad benformation. Kortisonbehandling medför även ökad benresorption samt nedsatt absorption av kalcium och vitamin D.

Läkemedel som syftar till att motverka osteoporosutveckling, alternativt återskapa ben, utövar alla sina effekter via påverkan på remodeleringsprocessen, antingen som hämmare av resorptionen eller stimulerare av benformationen. Hämmning av osteoklastaktiviteten med t ex anti-resorptiva läkemedel medför att bennedbrytningen minskar kraftigt.

Utredning av osteoporos

Utredningen syftar till att:

1. bedöma huruvida problem hos en patient med tidigare fraktur är orsakade av osteoporos
2. utesluta sekundära osteoporosformer
3. inom riskgrupper klarlägga frakturrisken med FRAX för att:
 - bedöma indikation för bentäthetsmätning samt
 - bedöma indikation för läkemedelsbehandling (Faktaruta 2).

Till sin hjälp har klinikern, förutom anamnes och status, undersökningar med bentäthetsmätning, konventionell röntgen samt laboratorieprover.

Bentäthetsmätning

För att ta ställning till om bentäthetsmätning ska utföras bör frakturrisken beräknas enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer (Faktaruta 2) (2). Därigenom förbättras beslutsunderlaget för läkemedelsbehandling och man undviker onödig bentäthetsmätning samt behandling av patienter med låg frakturrisk.

Tekniken för bentäthetsmätning baseras på lågdosröntgen med två energinivåer (DXA-teknik). De relativa attenueringarna av dessa energinivåer, när de passerar patienten, mäts. Utifrån detta kalkyleras tätheten av skelettdelar i kroppen. Undersökningen är smärtfri och relativt snabb. Den kräver egentligen bara att patienten kan ligga stilla på rygg i ca 15 minuter.

Bedömning av frakturrisk vid misstanke om osteoporos hos personer över 40 år (2)

- Frakturrisken bör beräknas med FRAX för att ta ställning till om en bentäthetsmätning bör utföras.
- Om risken för fraktur på 10 års sikt utan bentäthetsmätning överstiger 15% enligt FRAX rekommenderas att bentäthetsmätning av höft och ländrygg med DXA (dual energy X-ray absorptiometry) utförs.
- Om bentäthetsmätningen visar T-score ≤ -2 bör man utföra en ny FRAX-beräkning för att avgöra behovet av frakturförebyggande behandling.
- Om risken för en fraktur på 10 års sikt utan bentäthetsmätning är lägre än 15% enligt FRAX kan bentäthetsmätning av höft och ländrygg med DXA utföras i undantagsfall, t ex vid insättande av behandling med höga doser kortison.

Observera att FRAX är ett hjälpmedel och kan inte ersätta en adekvat klinisk individuell riskbedömning. FRAX tar inte tillräcklig hänsyn till vissa faktorer som kan indikera ökad frakturrisk, t ex antal tidigare frakturer, typen av dessa (kotkompressioner), fallrisk och dos vid behandling med kortison.

Diagnostik av osteoporos utförs i ländrygg (L1–L4) samt i höft där man använder sig antingen av det s k femoral neck-värdet eller värdet från "total höft". Samtliga dessa lokaler diagnostiseras utifrån T- eller Z-score-begreppet. Lägst uppmätt värde anger diagnos och frakturprediktion. Bästa prediktionen för framtida höftfraktur erhålls från bentäthet i höft. Bentäthet i ländrygg är oftast bäst på att prediktera kotfraktur, men befintliga kotkompressioner eller degenerativa förändringar (vanligt hos äldre) kan ge falskt höga värden. Däremot kan man inte få falskt låga värden. Hos äldre patienter och i FRAX används därför femoral neck-värdet.

Alla mätställen, även de perifera, har en frakturprediktiv förmåga men perifera mätmetoder är inte tillräckligt utvärderade för att kunna rekommenderas för diagnostik av osteoporos (2).

Röntgen

Vid akut, eller perioder med återkommande, ryggvärk eller vid längdminskning $> 3\text{--}5$ cm bör röntgen genomföras för att diagnostisera

Laboratorieprover som tas för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till osteoporos

Bland sådana sjukdomar kan nämnas tyreotoxikos, celiaki, hyperparatyreoidism och myelom. Basal utredning innefattar vikt och längd, nu och hur den var vid 25 års ålder, samt följande laboratorieprover:

- B-SR
- B-Hb
- P/S-kalcium
- P/S-kreatinin
- P/S-albumin
- S-ALP
- S-TSH, S-T₄
- S-testosteron och PSA hos män.

Proverna kan kompletteras med

- P/S-elfores
- U-elfores
- S-CDT (Carbohydrate Deficient Transferrin)
- transglutaminas- eller endomysieantikroppar
- leverstatus
- joniserat S-kalcium
- S-PTH
- S-25-hydroxivitamin D (kalcidiol).

förekomst av kotkompression och utesluta annan orsak, t ex patologisk fraktur orsakad av myelom eller metastas. Särskilt vid upprepade tidigare kotkompressioner är risken för ytterligare kompressioner hög. Osteoporos är då vanligt och riskbedömning enligt FRAX samt eventuell bentäthetsmätning är därför angeläget för att bedöma behovet av läkemedelsbehandling.

Laboratorieutredning

Det finns inga laboratorieprover med vars hjälp man kan ställa diagnosen osteoporos eller förutsäga risken för fraktur. Det finns biokemiska markörer som är associerade antingen till benbildning eller benresorption. Dessa har använts inom forskningen och vid läkemedelsutprovning, men inte i det enskilda patientfallet.

Laboratorieprover tas för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till osteoporos, se Faktaruta 3.

Behandling av osteoporos och frakturprevention

Omhändertagande av en fraktur

Utöver de rent ortopedkirurgiska ingreppen för att behandla frakturer innefattar denna del adekvat smärtlindring och mobilisering. Behandlingen av smärta är individuell men utgår från konventionell smärtlindring med paracetamol och antiinflammatoriska läkemedel som bas, och med opioider vid t ex akut kompressions-smärta. Det saknas evidens för positiv effekt av vertebroplastik och kyfoplastik avseende långvarig smärta, funktion och livskvalitet (2). Det finns idag ingen generell rekommendation vad gäller olika ortopedtekniska hjälpmedel, t ex korsetter. Vid låg bentäthet rekommenderas fysisk träning (Faktaruta 4, s 619).

Frakturförebyggande behandling

Riskvärdering för framtida svåra frakturer är av central betydelse för att kunna avgöra lämplig frakturprevention. Oavsett om man lägger ett primär- eller sekundärpreventivt synsätt på behandlingen bygger interventionen på ett och samma schema, där man trappar upp åtgärderna i takt med att risken för nya frakturer ökar.

Livsstil och hälsoinsatser

Flera livsstilsfaktorer har betydelse för frakturrisk. Regelbunden motion, rökfrihet och hälsosam kost är angelägna livsstilsfaktorer, se Faktaruta 4, s 619. Flera sjukdomar och läkemedel ökar fallrisken. En säkrare hemmiljö minskar falltendens liksom olika fysiska träningsprogram för äldre. Att intervensera mot dessa faktorer anses självklart. Fallprevention har i flera randomiserade, kontrollerade studier visats ge minskad fallrisk (7,8). Dokumentation för antifraktureffekt är svagare men studier som utvärderat regelbunden fysisk aktivitet, rökstopp (hos män) samt höftskyddsanvändning inom institution talar för en lägre höftfrakturrisk (9–11).

Att påverka livsstilen och hälsoläget syftar till att

1. förbättra rörelseförmågan och hälsan

Praktiska fall- och frakturpreventiva insatser

Att penetrera riskfaktorer och diskutera livsstils-åtgärder är en förutsättning för övrig intervention.

1. Rekommendera dagliga promenader (helst utomhus, under minst 30 minuter) och regelbunden träning. Viktbelastande övningar befrämjar bentätheten. Utevistelse under sommarhalvåret stimulerar vitamin D-bildning.
2. Träning av koordination, balans och muskelstyrka motverkar fallolyckor. Sjukgymnast kan bistå med träningsprogram hemma eller i grupp.
3. Rökstopp och måttfullhet vad gäller alkohol.
4. Kost med rekommenderat intag av kalcium och vitamin D. Undvik överdriven bantning.
5. Utred fallorsaker: Vad föregick fallet? Vad gjordes samtidigt? Direkt utlösande orsak?
6. Hemmiljön görs säkrare efter ett fall. Undvik lösa mattor och sladdar. Gå i väl fixerad fotbeklädnad (med gummisula/gummisocka) inomhus. Ha god belysning och eventuell nattbelysning. Vägghandtag och gummimatta används med fördel i badrum. Anpassade gånghjälpmedel och halskydd (broddar) kan behövas för att kunna promenera regelbundet. Arbets-terapeut eller sjukgymnast kan bistå vid anpassning.
7. Hälsorelaterade fall som kan bero på synnedsättning (glasögon och belysning), hjärtarytmi, hypotension eller CNS-sjukdomar. Akuta infektioner kan öka fallrisken temporärt.
8. Läkemedel som orsakar fall bör sättas ut. Är patientens sedativa, hypnotika, analgetika och blodtryckssänkande läkemedel nödvändiga?
9. Höftskydd övervägs för högriskpatienter för höftfraktur. Frakturreduktion har visats för institutionsboende, trots att följsamheten att bära skydden varierade.

2. förebygga fall (fysisk träning, säkrare hemmiljö etc)
3. optimera hållfastheten för skelettet samt överväga specifika frakturskydd (höftskydd).

Farmakologisk behandling

Det är praktiskt att indela patienterna efter risknivå. Ju högre frakturrisik desto större anledning att överväga läkemedels-

behandling (2), se Terapirekommendationerna, s 621.

Kalcium och vitamin D

Tillskott av kalcium och vitamin D har länge varit en hörnsten inom osteoporosbehandlingen. Kalcium och vitamin D ges för att kompensera en negativ kalciumbalans vid åldrandet och därmed motverka sekundär hyperparatyroidism med efterföljande benresorption. Kalcium och vitamin D rekommenderas dock inte som enda behandling till postmenopausala kvinnor utan dokumenterad brist på dessa ämnen (2).

Osäkerhet råder vad gäller prevalensen av vitamin D-brist, och vid vilka gränser man bör supplementera och substituera. Flera referensintervall anger 75 nmol/L som nedre gräns men det finns ingen konsensus om optimal nivå för S-25-hydroxivitamin D (S-kalcidiol). Många anser att nivåer på 50–75 nmol/L är tillräckliga. Behandling av vitamin D-brist bör individualiseras efter orsak och basnivå på S-25-hydroxivitamin D. En nivå < 25 nmol/L är uttryck för en uttalad brist som kan leda till osteomalaci med skelettsmärter och muskulära symtom. Lindrig brist leder hos de flesta till ökad PTH-insöndring och benresorption.

För isolerad vitamin D-behandling enligt doseringen 700–800 IE (17,5–20 µg)/dag har fallreduktion påvisats men dess frakturpreventiva effekt har varierat (12–14). Sammantaget finns det dock inte vetenskapligt stöd för en betydande frakturreduktion av kalcium och vitamin D-behandling som enda behandling till personer utan brist på dessa ämnen (2). Kalcium och vitamin D används regelmässigt som tilläggsbehandling till övriga skelettspecifika läkemedel.

Kortisonbehandling medför såväl försämrat upptag som ökad utsöndring av kalcium. Behandling med kalcium och vitamin D är därför alltid motiverad för att förebygga kortisoninducerad förlust av benmassa och osteoporosutveckling.

Biverkningar av kalcium- och vitamin D-behandling är som regel lindriga: främst förstoppning orsakad av kalciumtillskottet. Lindrigare oftast övergående hyperkalcaemier kan förekomma, med ökad risk vid lättare njurfunktionsnedsättning. P/S-kal-

cium och P/S-kreatinin bör kontrolleras efter 1 månads behandling. Behandling undviks hos patienter med tidigare njurstens- besvär.

Antiresorptiv behandling

Antiresorptiv osteoporosbehandling innefattar läkemedel med specifik förmåga att hämma osteoklastisk benresorption. Det är oklart om man lyckas åstadkomma någon egentlig nettoökning av benvolymen med dessa, men en minskad omsättning leder till ökning eller bevarande av benmassan och den minskade benomsättningen i sig tycks leda till en ökad hållfasthet.

Ett stort antal läkemedel har förmåga att hämma osteoklasterna. De som idag används kliniskt inom osteoporosbehandling innefattar bisfosfonater, denosumab, selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM), samt strontiumsalt.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är den idag mest använda gruppen av osteoporosläkemedel (15). Dessa är analoger till naturligt förekommande pyrofosfater där två organiska fosfatgrupper är länkade med ett kol i stället för syre. Bisfosfonaterna skiljer sig genom att sidokedjorna är olika. Detta medför skillnader i antiresorptiv potens samt i farmakokinetiska egenskaper. Verkningsmekanismen är sådan att bisfosfonaterna fäster till apatitkristaller i ben. När osteoklasterna resorberar ben tas bisfosfonaterna upp i cytoplasman. Bisfosfonaterna interfererar med cellmetabolismen och orsakar apoptos av osteoklaster med minskad resorption som följd. Den orala biotillgängligheten är 1–3% av given dos och minskas av kalcium, järn, mat samt drycker såsom kaffe, te och apelsinjuice. Halveringstiden i skelettet är åtskilliga år.

Alendronsyra, zoledronsyra och risedronsyra har bäst dokumentation av de bisfosfonater som är inregistrerade för behandling av osteoporos. Alendronsyra och risedronsyra ges peroralt medan zoledronsyra ges som injektionsbehandling. I stora fas 3-studier med postmenopausala kvinnor med antingen prevalenta kotkompressioner och/eller låg bentäthet i rygg eller höft kan man

se en relativ riskreduktion för kotkompression med uppemot 50% för bisfosfonatgruppen i sin helhet. Ytterligare två bisfosfonater med svagare frakturdokumentation finns registrerade (etidronat, ibandronat) och rekommenderas därför inte (2), se Terapirekommendationerna, s 621.

Biverkningar av perorala bisfosfonater är främst gastrointestinala problem i form av dyspepsi och ibland svår esofagit, vilket ställer krav på anamnes och god patientmedverkan. Med veckodosering av alendronsyra och risedronsyra kan gastrointestinala biverkningar minimeras. Övriga biverkningar av bisfosfonater omfattar käkbensnekros samt atypiska femurfrakturer (AFF). Sistnämnda biverkningar är dock så sällsynta att de inte påverkar indikationen att sätta in bisfosfonat för att förebygga frakturer. För käkbensnekros finns en färsk svensk undersökning som visar en frekvens på 68 per 100 000 patientår i Sverige (16). **Vad gäller AFF visar en svensk studie en riskökning i samma storleksordning samt att risken ökar med behandlingstiden (17). Risken för käkbensnekros och AFF bör vägas mot förväntad vinst vid långtidsbehandling.** Se även kapitlet Munnhålans sjukdomar, avsnittet om bisfosfonatrelaterade osteonekros, s 791.

Denosumab

Denosumab är ett registrerat biologiskt läkemedel för behandling av postmenopausal osteoporos. Denosumabbehandling är också indicerad hos män med hög frakturrisik som är under antihormonell behandling för prostatacancer. Denosumab utgörs av monoklonala humana antikroppar riktade mot RANK-liganden som är det protein som aktiverar osteoklasterna till att resorbera ben. Genom att blockera RANK-liganden motverkas utmognad och funktion av osteoklasterna. Genom att injicera dessa antikroppar subkutant var 6:e månad erhålls en kraftfull hämning av benresorptionen. I fas 3-studier ses en fraktur reducerande effekt i paritet med den för injektionsbehandling med zoledronsyra.

Terapirekommendationer – för patienter med mycket hög respektive låg risk för frakturer (2)**Mycket hög frakturrisk**

- Patienter som har eller har haft en fraktur i höft eller ryggkota.
- T-score på ≤ -2 i BMD och $> 30\%$ i 10 års absolut frakturrisk där BMD-data är inräknade.

- Behandla med alendronsyra.
- Om en patient har svårt att fullfölja behandling med alendronsyra bör man övergå till zoledronsyra.
- Om en patient inte kan fullfölja behandling med bisfosfonat (alendronsyra eller zoledronsyra) ges denosumab.

Låg frakturrisk

Personer utan tidigare benskörhetsfraktur samt ett T-score på $> -2,5$ och ett FRAX-värde $< 20\%$ bedöms ha låg frakturrisk.

- Alendronsyra eller zoledronsyra kan användas i undantagsfall, t ex vid insättande av behandling med höga perorala doser kortison.

Raloxifen och strontium

Raloxifen och strontium har vid Socialstyrelsens faktagranskning erhållit lägre prioritet (2).

Raloxifen

Raloxifen är en selektiv östrogenreceptor-modulerare (SERM) som inte ökar risken för bröstcancer. Raloxifen är en selektiv agonist till östrogenreceptorerna och dess skeletteffekt är därför lik östrogenets, dvs hämning av benomsättningen. Det finns data från en randomiserad studie där endast kotkompressioner visade en signifikant minskning. SERM betraktas idag som ett andrahandspreparat för behandling av osteoporos. Dosen är 1 tablett à 60 mg/dag.

Vad gäller biverkningsprofilen kan raloxifen förvärra klimakteriella besvär de första åren perimenopausalt. Risken för djupa ventromboser är ökad och anses likvärdig med den vid hormonbehandling.

Strontium

Strontiumrelaterat är ett salt där den verkliga komponenten är strontiumjonen. Den exakta verkningsmekanismen är inte klarlagd, men strontium hämmar benresorptionen och kan eventuellt även stimulera bennybildning. Studier har visat fraktureducerande effekt för kotkompressioner och reduktion av höftfrakturer samt perifera frakturer vid behandling av äldre kvinnor med osteoporos. Doseringen är en dospåse à 2 gram/dag.

Till biverkningarna av strontium hör en viss ökad risk för djupa ventromboser samt i sällsynta fall svårare hudreaktioner. Den europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté, PRAC, har nyligen rekommenderat begränsad användning av stronti-

umrelaterat då man vid utvärdering av säkerhetsdata identifierat en risk för hjärt-/kärlsjukdom inklusive hjärtinfarkt, se vidare www.lakemedelsverket.se.

Anabol behandling

Anabol behandling av osteoporos omfattar läkemedel som inte hämmar benresorptionen utan stärker skelettet genom att stimulera de benbildande osteoblasterna till ökad syntes. Sådana läkemedel har länge varit ett önskemål och källa till forskning. Flera olika terapier har testats, såsom fluorid och tillväxthormon, utan att fraktureducerande effekt har kunnat visas.

Anabola läkemedel i kliniskt bruk är teriparatid (PTH 1-34) och paratyreoideahormon (PTH 1-84). Dessa ges som dagliga subkutana injektioner. Läkemedlen ger en markant ökad benformation främst i trabekulärt ben samt en tydlig fraktureduktion – mest övertygande vad gäller kotkompressioner. Behandlingen rekommenderas pågå i 18–24 månader och därefter värderas patienten på nytt för fortsatt antiresorptiv behandling.

PTH-behandling är kostsam och bör ske i samråd med specialister med stor vana av att behandla osteoporos.

Läkemedel med skelett-påverkande sidoeffekter**Östrogen**

Östrogen hämmar benomsättningen men används numera endast på indikationen klimakteriella besvär och ingick därför inte i Socialstyrelsens granskning av osteoporosläkemedel (2). Hos patienter som medicinerar med östrogen pga klimakteriella be-

svär finns det ingen anledning att ge ytterligare antiresorptiva läkemedel.

Kortison

Perorala steroider orsakar mycket ofta benskörhet som bl a är relaterad till ackumulerad dos, och ökad frakturrisk (relaterat dygnsdos) ses redan inom 3–6 månader, se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Osteoporosrisk, s 656. Vid insättning av kortisonbehandling ska patienten värderas avseende övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur. Om möjligt görs bentäthetsmätning med DXA-teknik och adekvat skelettspecifik prevention insätts vid T-score under -1 (3). Om tillgång till DXA saknas kan aktiv osteoporosbehandling, i första hand med alendronsyra, starkt övervägas utifrån riskfaktorer, se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, avsnittet Osteoporosrisk, s 656.

Övriga

Multimedicing är vanligt inom denna äldre patientgrupp och tyder i sig på flera underliggande sjukdomar, vilket kan bidra till fall och frakturer. Vid läkemedelsgenomgångar är det viktigt att tänka på att olika sedativa ofta ökar fallrisken och att vissa läkemedel ökar risken för osteoporosutveckling, bl a vissa antiepileptika. Vid bedömning av äldre med osteoporos och benskörhetsfrakturer är åtgärderna oftast multidimensionella inkluderande ställningstagande till behandling med osteoporosläkemedel, fallriskbedömning (inkluderande bedömning av hemmiljön) och ställningstagande till ytterligare hjälpmedel för reducering av frakturrisk såsom höftskydd. Balans träning och livsstilsråd är också av värde.

Behandlingseffekt och kostnader

Individens egen behandlingsinsats, förväntad behandlingseffekt samt biverkningsrisk beaktas inför planerad terapi. Även samhällsekonomiska resurser bör vägas in. Höftfrakturerna intar en särställning, medförande utdragen rehabilitering och mycket höga samhällskostnader.

Frakturpreventiva insatser blir som regel effektivare då de riktas till högriskpatienter enligt FRAX såsom äldre kvinnor med

flera riskfaktorer. Individualiserad livsstilsbehandling bör prioriteras, då dagliga promenader och rökstopp oftast medför välbefinnande, autonomi, och förebygger såväl frakturer som flera andra vanliga folksjukdomar. Fysiska egenträningsprogram har med begränsade insatser visat på fallprevention.

Bisfosfonatbehandling (alendronsyra, risedronsyra och zoledronsyra) minskar den absoluta risken för frakturer med stigande ålder för postmenopausala kvinnor med känd osteoporos och är därmed mer kostnadseffektiv ju högre den absoluta risken för fraktur är. Denosumab är ävenledes mycket effektivt hos kvinnor > 75 år med tidigare fraktur.

Uppföljning av osteoporosbehandling

Det råder ingen absolut konsensus idag om hur länge en specifik behandling bör pågå. Det är huvudsakligen säkerhetsaspekter som avgör och behandlingstiden är olika för olika terapier.

För bisfosfonatbehandling kan man idag rekommendera en initial behandlingstid på 3–4 år (18). Vid utsättning av bisfosfonater har man visat att den förebyggande effekten mot rörbensfrakturer kvarstod under åtminstone 5 år.

Begränsade frakturdata vid bisfosfonatexponering upp till 10 år tycks visa att effekten avseende frakturreduktion håller i sig men ingen ytterligare fördel ses efter de första 3–4 årens behandling (18). Men patienter som efter 3–5 års bisfosfonatbehandling har T-score i lårbenshalsen lägre än $-2,5$ löper högst risk för vertebrala frakturer och tycks därför ha mest nytta av fortsatt behandling med bisfosfonat. Det samma gäller patienter med en befintlig vertebral fraktur med T-score $-2,5$ till $-2,0$ som också kan ha nytta av fortsatt behandling (19).

Efter utsatt behandling bör man ompröva behandlingen varje år utifrån BMD, fraktur förekomst och ny riskbedömning.

För anabol behandling med PTH-fragment (teriparatid) gäller idag en total behandlingstid på 18–24 månader, därefter tar man ställning till eventuell fortsatt antiresorptiv behandling.

Strontiumranelat ges förslagsvis så länge som studierna pågått, dvs 3 år initialt, för att därefter omprövas årligen.

Det kan vara lämpligt med ett kort besök, alternativt telefonsamtal, ca 3 månader efter insatt behandling för att förhöra sig om följsamheten. Vad gäller laboratoriemässig uppföljning bör man kontrollera P/S-kalcium och P/S-ALP vid behandling med PTH. För bisfosfonatbehandling finns inga krav på specifik blodprovsuppföljning. P/S-kalcium och P/S-kreatinin (se även avsnittet Kalcium och vitamin D, s 619) bör åtminstone kontrolleras 1 månad efter insatt behandling med kalcium plus vitamin D.

Bentäthetsmätningar kan upprepas vartannat år under pågående skelettspecifik läkemedelsbehandling vid postmenopausal osteoporos. Vid kortisoninducerad osteoporos kan mätning ske med kortare intervall, 1–1,5 år.

Sammanfattning

- Varannan kvinna och var fjärde man drabbas av osteoporosfraktur.
- Frakturrisk värderas primärt utifrån kliniska riskfaktorer. Starka faktorer är kön (kvinna), hög ålder, tidigare fraktur, kortisonintag under mer än 3 månader och ärftlighet för höft-/kotfraktur. Har patienten många riskfaktorer samtidigt stärks indikationen för bentäthetsmätning.
- Osteoporos är en stark riskfaktor för fraktur hos de kvinnor som samtidigt har kliniska riskfaktorer. Bentäthetsmätning bör utföras på patienter med tidigare fragilitetsfraktur, vid peroral kortisonbehandling under mer än 3 månader samt vid högt FRAX-score (> 15%).
- Osteoporos definieras utifrån bentäthetsvärden i höft och ländrygg.
- Höftfraktur och upprepade kotfrakturer är vanliga svåra frakturer och därmed viktigast att förebygga.
- Frakturprevention baseras på daglig fysisk aktivitet, utevistelse, rökstopp och kost samt på riktad fallprevention och rörelseträning. Specifik läkemedelsbehandling ges vid mycket hög frakturrisik (FRAX > 30%) eller efter individuell bedömning till patienter som bedöms ha hög frakturrisik som inte korrekt estimeras med FRAX-beräkning, t ex när patienten ska insättas på behandling med höga doser kortison peroralt eller har drabbats av kotkompressioner eller bedöms ha en mycket hög fallrisk.
- Kalcium och vitamin D rekommenderas inte som enda behandling till individer utan dokumenterad brist på dessa ämnen. Kalcium och vitamin D ges dock alltid vid kortisonbehandling.
- För personer med hög frakturrisik och osteoporos rekommenderas i första hand alendronsyra, i andra hand zolemonsyra. Om ingen av dessa kan ges rekommenderas denosumab. Vid uttalad frakturrisik kan paratyreoideahormon förskrivas. Tillägg av kalcium och vitamin D ges till alla dessa patienter.

Referenser

1. Törring O, Mellström D, Ljunggren Ö. Kalcium och skelettm metabola sjukdomar. I: Werner S, red. Endokrinologi. 2:a uppl. Stockholm: Liber AB; 2007. s 200–30. (Uppdaterat kapitel i ny upplaga förväntas under 2014.)
2. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – stöd för styrning och ledning. 2012. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2012-5-1. ISBN 9789187169328. www.socialstyrelsen.se
3. Behandling av osteoporos – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2007;(18)4. www.lakemedelsverket.se
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332:767–73.

5. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int.* 2002;13:89–96.
6. FRAX. www.shef.ac.uk/FRAX
7. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007146.
8. Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, Robertson MC, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD005465.
9. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288:2300–6.
10. Hoidrup S, Prescott E, Sørensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol.* 2000;29:253–9.
11. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ.* 2006;332:571–4.
12. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: A meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999–2006.
13. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD000227.
14. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326:469.
15. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148:197–213.
16. Ulmner M, Jarnbring F, Törring O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Aug 28. [Epub ahead of print].
17. Schilcher J1, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011;364:1728–37.
18. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366:2048–51.
19. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366:2051–3.