

# Behandling av osteoporos för att förebygga frakturer

## Behandlingsrekommendation

Som ett led i samarbetet mellan SBU, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket anordnade LV i november 2003 ett expertmöte för att utarbeta rekommendationer för behandling av osteoporos. Denna behandlingsrekommendation bygger på den SBU-rapport som publicerades oktober 2003 samt på nyttillkommen dokumentation.

### Definitioner

Osteoporos, låg benmassa, är en riskfaktor för frakturer och definieras som en systemisk skelettsjukdom, karakteriserad av reducerad hållfasthet på grund av minskad benvävnad och/eller förändrad benkvalitet. Den kliniska manifestationen av osteoporos är "lågenergifrakturer" (till exempel fraktur vid fall från stående ställning).

De vanligaste formerna är kotfraktur, höftfraktur och underarmsfraktur. En arbetsgrupp som tillsattes av Världshälsoorganisationen (WHO) 1994 har givit följande operationella definitioner baserade på benmassemätningar hos vita kvinnor:

*Normal benmassa:* Benmassa (BMD/BMC) inom 1 standardavvikelse från medelvärdet hos friska unga vuxna kvinnor (T-score  $\geq -1$ ).

*Låg benmassa (osteopeni):* Benmassa (BMD/BMC) mellan 1 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score  $< -1$ ,  $> -2,5$ ).

*Osteoporos:* Benmassa (BMD/BMC) 2,5 standardavvikelser eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score  $\leq -2,5$ ).

*Etablerad osteoporos:* (ofta benämnd, uttalad eller kliniskt manifest osteoporos) Benmassa (BMD/BMC) 2,5 standardavvikelser eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor och en eller flera lågenergifrakturer (osteoporosfraktur + T-score  $\leq -2,5$ ).

### Faktaruta

#### Ordförklaringar

BMC: Bone mineral content (i gram)

BMD: Bone mineral density (i gram/cm<sup>2</sup>), BMC-korrigerat för benstorleken

DXA: Dual X-ray absorptiometry

SXA: Single X-ray absorptiometry

BMI: Body mass index = vikt/längd<sup>2</sup>

Definitionen gäller mätning med DXA i höft eller rygg eller mätning med SXA i handled. Det finns ingen motsvarande operationell definition för osteoporos hos män (se f.ö. nedan). Osteoporos betraktas enligt denna definition som en riskfaktor för fraktur och inte som en sjukdom i sig.

Förekomst av osteoporos visas i Tabell I. Diagnostiken i gruppen 80-89 år avseende ländryggen påverkas sannolikt av degenerativa förändringar med reaktiva benpålagringar vilket ger minskad prevalens av osteoporos.

Tabell I

Andelen av kvinnor i Sverige med diagnosen osteoporos (efter WHO:s definition)

Källa: SBU-rapport 127

	Åldersgrupp			
	50-59 år	60-69 år	70-79 år	80-89 år
Mätning i lårbenshals	7 %	22 %	31 %	36 %
Mätning i ländrygg	13 %	36 %	43 %	33 %

## Frakturepidemiologi

Förekomsten av frakturer har ökat dramatiskt under de senaste 50 åren i västvärlden och detta gäller de flesta frakturtyper. Ökningen beror delvis på fler äldre i befolkningen, men det har också varit en ökning oberoende av ålder (flera benbrott hos dagens 80-åringar än bland 80-åringar under 1950-talet) och särskilt hos de äldsta. Förekomsten av de flesta typer av frakturer ökar brant med åldern hos både män och

kvinnor. Inom varje åldersgrupp är förekomsten av höftfrakturer cirka dubbelt så hög bland kvinnor som bland män. Skandinavien är det område i världen med högst frakturfrekvens. Orsakerna till detta har inte tillfredsställande klarlagts. I Tabell II anges det uppskattade årliga antalet höftfrakturer och underarmsbrott i Norge och Sverige.

Tabell II

Uppskattade antalet höft- och underarmsfraktur i Norge och Sverige per år

	Höftfrakturer	Underarmsfraktur
Norge	9 000	13 500
Sverige	18 000	25 000

## Etiologi

Etiologin till fraktur kan grovt delas in i fyra huvudgrupper, alla relaterade till ålder.

1. Faktorer som ökar sannolikheten för ett trauma/fall, till exempel yrsel, användning av sedativa, dålig balans men också faktorer i miljön som hala gångytor, lösa mattor och ställen att snubbla på, såsom trösklar.
2. Själva traumat: Energiberende mekanism, ett trauma mot höften från sidan medför till exempel högre risk för höftfraktur än ett fall framåt.
3. Skelettets förmåga att motstå ett trauma. Denna beror av skelettets massa, kvalitet, geometri och storlek, samtliga till stor del bestämda av genetiska faktorer.
4. Skydd: Energiabsorption genom till exempel mjukdelar eller polstring som skyddar skelettet eller förmågan att genom muskelförsvar bromsa fallet.

## Patofysiologi

Efter att skelettet är färdigmodellerat genomgår benvävnaden en kontinuerlig remodelering som medverkar till att bibehålla den biomekaniska styrkan. Den maximala benmassan uppnås vid 20-30-årsåldern hos både kvinnor och män. Därefter minskar benmassan kontinuerligt på grund av en obalans i remodeleringsprocessen genom att benresorptionen är större än bennybildningen.

Vid primär osteoporos hos kvinnor är den negativa remodeleringsbalansen förstärkt genom en ökad omsättning av skelettet som omedelbart postmenopausal är relaterad till östrogenbortfall. Det föreligger då ett ökat resorptionsdjup och en ökad utbredning av resorptiva ytor samtidigt som det föreligger en relativt formativ obalans. De osteoporotiska förändringarna är mest uttalade i det trabekulära benet, dvs. den mest aktiva vävnaden. Irreversibel benförlust uppstår vid perforation av trabeklerna. Trabekulärt ben förekommer i kotor och ändarna av de långa rörbenen, och dessa är därmed vanliga lokaler för osteoporosrelaterade frakturer. Ett antal riskfaktorer för att utveckla osteoporos är identifierade.

Förlusten i både trabekulärt och kortikalt ben efter 65-årsåldern sker i samma utsträckning hos båda könen. I denna åldersgrupp kan bristande D-vitaminsyntes och -aktivering samt förändringar i andra hormonsystem vara av betydelse.

Sekundär osteoporos är osteoporos förorsakad av underliggande sjukdomar (till exempel celiaki eller hypertyreos) eller av läkemedelsbehandling med till exempel glukokortikoider. Se nedan.

## Diagnostik

### Målsättning

Syftet med utredningen är:

1. Att kvantifiera risken för frakturer i framtiden
2. Att påvisa orsakerna till eventuell osteoporos
3. Att identifiera personer med osteoporos enligt WHO:s definition.

### Metoder

#### *Klinisk bedömning*

Denna inkluderar:

- Information om kliniskt relevanta riskfaktorer och tidigare frakturer
- Klinisk undersökning (inklusive längd och vikt) samt relevant laboratoriediagnostik för att utesluta andra sjukdomar
- Värdering av ryggens anatomi och funktion (kyfos/skolios) samt andra resttillstånd efter tidigare frakturer
- Bedömning av patientens smärta och funktion.

### Röntgenundersökning av bröst- och ländrygg

Görs hos patienter med misstanke om kotfraktur vid till exempel längdminskning över tre cm före 70-års ålder eller över fem cm efter 70-årsåldern och/eller påtagliga smärtor i ryggen.

Röntgenundersökning är också av värde när man skall bedöma resultaten av benmassemätning i ländryggen, eftersom bentätheten där ofta kan vara svårvärderad på grund av kotfraktur, spondylartros och deformiteter hos äldre.

### Mätning av benmassa

Mätning av benmassa kan göras med flera olika metoder.

Kliniska mätningar sker oftast i höft och ländrygg, eftersom det är av värde för riskvärdering av kotfraktur respektive perifera frakturer. Resultat av bentäthetsmätningar bör alltid sättas in i sitt kliniska sammanhang.

Det finns många olika metoder att mäta benmassa, se bakgrundsdokumentationen ”Val av bentäthetsmätare i praktiken” för utförligare redogörelse. Av de metoder som predikterar frakturrisik är det endast DXA höft och rygg som använts för att selektera patienter och för att värdera effekt av läkemedel i kontrollerade prövningar.

Vissa av instrumenten för ultraljudsmätning av hälben uppfyller flertalet kvalitetskrav, men ännu fattas läkemedelsstudier med fraktur som effektmått och information kring möjlighet till monitorering av terapi.

#### *Uppföljning med bentäthetsmätning*

Uppföljande mätning kan vara motiverad för att verifiera behandlingseffekt. Fortsatt minskning av benmassa kan tala för bakomliggande sjukdom. Det är sällan motiverat att göra ny mätning inom mindre än två år. En mätskillnad på 4-5 % mellan två mätningar krävs för att skillnaden skall vara signifikant. Den uppföljande mätningen kan endast jämföras med tidigare mätning med samma instrument.

### Laboriediagnostik för att påvisa frakturrisik

Det finns inga laborietester avseende blod eller urin (benmarkörer) som kan användas för diagnostik av osteoporos eller som entydigt kan hänföra en enskild patient till en högriskgrupp. Benmarkörer har använts för att skilja grupper med olika frakturrisik och för uppföljning av behandling, men på grund av stor biologisk och analytisk variation kan de för närvarande inte användas för att ange risken hos enskilda individer. Genetisk diagnostik på individnivå avseende variation i enskilda gener är inte möjlig för närvarande.

### Förslag till vidare diagnostik vid påvisad osteoporos

Laboriediagnostik avseende sekundär osteoporos.

- Det är viktigt att bedöma möjligheten av sekundär osteoporos/annan bakomliggande sjukdom. Om en samlad klinisk bedömning ger misstanke om sekundär osteoporos bör en biokemisk utredning göras så att differentialdiagnosen kan bekräftas eller förkastas. Benbiopsi med histomorfometri kan vara av värde vid utredning av speciella patienter, till exempel vid misstanke om osteomalaci.

## Vem bör genomgå bentäthetsmätning?

Det saknas vetenskaplig grund för att rekommendera generell screening genom mätning av benmassa hos alla kvinnor efter menopaus. Det är däremot motiverat att utföra undersökning för att identifiera personer med ökad frakturrisik och för att kunna vidta fraktur-förebyggande åtgärder. Diagnostik av osteoporos bör därför företrädesvis ske i de fall patienter uppvisar andra riskfaktorer för fraktur. Mätning av benmassan bör bara utföras om personen kan förväntas medverka till behandling och om resultatet påverkar val av behandling.

**Riskfaktorer** (förutom ålder och kön)

*Starka riskfaktorer, giltiga för både män och kvinnor:*

- Lågenergifraktur (främst höft-, kot-, distal radius-, proximal humerus-, revbens-, respektive bäckenfraktur) efter 50 års ålder
- Glukokortikoidbehandling peroralt med planerad behandlingstid i minst tre månader.

Hos de äldsta med klara indikationer för behandling, exempelvis multipla kotkompressioner, kan man dock avstå från bentäthetsmätning.

*Svagare riskfaktorer:*

Om ingen stark riskfaktor förekommer, kan undersökning motiveras utifrån svagare riskfaktorer. Dessa riskfaktorer gäller för kvinnor, för män se separat avsnitt. Förekomst av minst en av följande faktorer hos en kvinna över 65 år eller minst två faktorer hos en kvinna mellan 55 och 65 år kan motivera undersökning (individuell bedömning för kvinnor under 55 år). Särskilda hänsyn till utredningens omfattning kan också vara motiverade vid utredning av de allra äldsta eller biologiskt mest åldrade.

- Låg BMI (BMI <22/vikt <55kg) och/eller vikt-förlust.
- Mor med höftfraktur.
- Tidig menopause, före 45 år.
- Andra tillstånd som kan påverka risken (sjukdom eller läkemedel).
- Ökad fallbenägenhet.

Fall är också en oberoende riskfaktor för fraktur och kräver andra typer av åtgärder.

Frakturrisken och därmed indikationen för utredning och behandling ökar med ökande antal riskfaktorer och med åldern. Man kan idag inte ange ett entydigt riskscore på grundval av de nämnda riskfaktorerna, men de kan ge en antydning om patientens frakturrisik. Vid sjukdom eller läkemedelsbehandling som ytterligare ökar risken stärks indikationerna avseende behov av vidare utredning och eventuell behandling (se sekundär osteoporos och kortisonbehandling).

### Icke farmakologisk behandling

Viktiga påverkbara riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer är fysisk inaktivitet, låg vikt, tobaksrökning, hög alkoholkonsumtion, fallbenägenhet, nedsatt syn och brist på vitamin D. Vid behandling av patienter med osteoporos är det viktigt att identifiera och påverka förekomst av dessa riskfaktorer. Bland riskfaktorer för fraktur framstår fall som en av de allra viktigaste. För att minska antalet fall hos äldre har följande åtgärder visat sig ha betydelse: träning av muskelstyrka och balans samt åtgärder riktade mot fallrisker inklusive nedtrappning av framför allt sederande mediciner. Bruk av höftskydd förefaller minska risken för höftfraktur hos äldre (evidensgrad 1a), men följsamheten är ett problem.

### Indikationer för läkemedelsbehandling

Det finns data på att benmassan kan behållas eller ökas med olika behandlingsalternativ till kvinnor med normal eller något nedsatt benmassa. Även om det omedelbart kan verka troligt att sådan profylaktisk läkemedelsbehandling skulle kunna reducera risken för framtida frakturer finns det ännu ingen dokumentation som visar att en långvarig behandling, över tio till 30 år, faktiskt reducerar frakturrisken. Biverkningsprofilen vid långvarig behandling, se nedan, är inte heller känd. Därför kan inte medikamentell profylax mot utveckling av enbart låg benmassa hos individer med normal benmassa rekommenderas.

Behovet av medikamentell behandling bör baseras på en total absolut riskvärdering och inte uteslutande på bentäthetsmätningar. Ju fler riskfaktorer som föreligger, desto starkare är indikationen för behandling. Riskfaktorer som leder till mätning av benmassan (se ovan) samt resultatet av bentäthetsmätningen utgör oftast basen för indikationsbedömning.

Att behandla enbart låg bentäthet hos en patient som i övrigt inte uppvisar riskfaktorer för fraktur är inte hälsoekonomiskt försvarbart. Omvänt gäller att farmakologisk behandling av osteoporos i det fallet patienten löper stor risk för fraktur är kostnadseffektivt. Tydligast konsekvenser får detta resonemang när man betraktar kvinnor tidigt efter menopause. Hos dessa patienter är det oftast inte nödvändigt att intervensera farmakologiskt enbart på basen av ett lågt bentäthetsvärde. När kvinnan blir äldre kommer risken för fraktur på grund av den låga bentätheten ständigt att öka och vid en viss absolut risk för fraktur blir det kostnadseffektivt att behandla med farmaka.

Den absoluta tioårsrisken för lågenergibrott eller för höftfrakturer borde vara indikationen att starta behandling. En sådan beräkning kommer att finnas inom två år. Kvinnor under 60 år och utan fraktur har vanligen en låg grad av absolut tio års frakturrisik.

Idag föreligger inte data som gör en absolut riskvärdering möjlig och därför får man tillsvidare basera sig på följande generella gruppering av högriskindivider (rekommendationsgrad B):

- Diagnosen osteoporos (WHO:s definition): Benmassa 2,5 standardavvikelse eller mer under medelvärdet för normala unga vuxna
- Tidigare lågenergibrott samt benmassa 2,0 standardavvikelse eller mer under medelvärdet för normala unga vuxna
- Planerad kortikosteriodbehandling i mer än **tre** månader samt benmassa **1,0 standardavvikelse** eller mer under genomsnittet för normala unga vuxna.

Hos äldre kvinnor med multipla kotkompressioner kan behandling med specifik anti-resorptiv terapi eventuellt inledas utan föregående bentäthetsmätning.

En behandlingsplan bör upprättas och behandlingstiden specificeras när behandlingen inleds. En telefonkontakt med patienten ett par månader efter insatt behandling kan vara effektivt för att säkra att preparatet tas på rätt sätt och inte ger störande biverkan.

## Läkemedelsval

För att läkemedel skall kunna användas vid behandling av osteoporos skall de ha visat en frakturförebyggande effekt. Preparat som uppfyller detta kriterium är kalcium och vitamin D, som skall ses som substitutionsbehandling, läkemedel som hämmar benresorptionen, såsom bisfosfonater, östrogen och SERM samt anabol behandling med intermittenta injektioner av parathormon.

### Kalcium och vitamin D

Om dagsbehovet av kalcium och vitamin D inte anses vara täckt rekommenderas ett bastillskott för att förhindra bristtillstånd. Dessutom ges kalcium och vitamin D i tillägg till specifik osteoporosbehandling (rekommendationsgrad A):

- Kalcium 500-1000 mg/dag och
- Vitamin D 400-800 IE/dag (motsvarar 10-20 mikrogram).

Om det basala kalciumbehovet inte är täckt leder det till sekundär hyperparatyreoidism som är en vanlig bidragande orsak till osteoporos. Låga D-vitamin-nivåer ger minskad kalciumabsorption från tarm och osteomalaci. Kalciumabsorptionen och känslighet för D-vitamin avtar med ökande ålder. Det föreligger också nedsatt absorption av kalcium i samband med behandling med glukokortikoider. En metaanalys har visat att tillskott av kalcium och vitamin D reducerade förekomsten av icke vertebrala frakturer hos både äldre hemmaboende och kvinnor i särskilt boende (evidensgrad 1a). I en av studierna fann man även en signifikant minskning av höftfrakturincidensen (evidensgrad 1b). Hos äldre har det påvisats starkt varierande D-vitamin-nivåer, och bristtillstånd förekommer ofta. Kalcium eller vitamin D givet var för sig har emellertid inte visat sig minska frakturrisken hos äldre kvinnor eller män. Vidare finns inga data som tydligt visat fraktur reducerande effekt av extra tillförsel av kalcium och vitamin D strax efter menopaus.

I rekommenderade doser har kalcium och vitamin D inga allvarliga biverkningar, men serumkalcium bör kontrolleras före behandling. Man bör också vara försiktig vid behandling av äldre med nedsatt njurfunktion.

### Bisfosfonater

Bisfosfonater är syntetiska pyrofosfatanaloger som inte metaboliseras. De retineras i benvävnaden under mycket lång tid. Bisfosfonater hämmar osteoklasternas förmåga att resorbera ben. Patienter som får bisfosfonater bör också få tillskott av kalcium och vitamin D.

Absorptionen efter peroralt intag är mycket låg och reduceras starkt av samtidigt intag av mat dryck (förutom vatten), och andra mediciner. Det är viktigt att bisfosfonater tas enligt instruktioner.

*Etidronate* var det första bisfosfonatet som blev godkänt för osteoporosbehandling i Sverige. Etidronatbehandling minskar risken för kotfraktur hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Det finns metodologiska problem med vissa studier varför resultat bör tolkas med försiktighet (evidens 2b). Det finns inga data vad gäller reduktion av perifera frakturer.

*Alendronate* är ett aminobisfosfonat och tillhör andra generationens bisfosfonater. Den frakturförebyggande effekten är tydligt visad vad gäller kotfrakturer och den sammanlagda förekomsten av perifera frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (evidensgrad 1a). Studieresultaten tyder också på att behandlingen förebygger höftfraktur men data är inte lika lättolkade då antalet höftfrakturer i studierna är lågt (evidensgrad 1b). Den frakturförebyggande effekten tycks vara störst hos patienter med tidigare frakturer eller mycket låg benmassa (T-score <-2,5) (evidensgrad 1a). Fraktur-reduktion är dokumenterad för daglig dosering med 10 mg alendronat. Nu är även en veckoberedning med 70 mg godkänd på basen av ekvipotens med daglig behandling vad gäller ökning av bentäthet.

*Risedronat* tillhör tredje generationens bisfosfonater. Även för risedronat är den frakturförebyggande effekten tydligt visad vad gäller kotfrakturer och den sammanlagda förekomsten av perifera frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (evidensgrad 1a). Vad gäller höftfraktur finns för risedronat en randomiserad kontrollerad prövning som visar fakturreduktion vid behandling av äldre med uttalat låg bentäthet (evidensgrad 1b). Fraktur-reduktion är dokumenterad för daglig dosering med 5 mg. Även för risedronat finns nu en veckoberedning på 35 mg godkänd. Som i fallet med alendronat är veckoberedningen godkänd på basen av ekvipotens med daglig behandling vad gäller ökning av bentäthet.

### Hur länge kan behandlingen fortgå

För bisfosfonater finns säkerhet och effekt dokumenterad i sju till tio år i kliniska studier. Den spontana biverkningsrapporteringen till läkemedelsmyndigheterna indikerar inga nya långtidsbiverkningar. Effekten avtar efter avslutad behandling. Före ytterligare förlängd behandling skall fördelar och olägenheter åter diskuteras med patienten.

### Biverkningar och långtidseffekter av bisfosfonater

Gastrointestinala biverkningar förekommer vid behandling med alla bisfosfonater. Även allvarliga esofagusbiverkningar är rapporterade för alendronat i daglig dosering och man måste därför lägga stor vikt vid instruktionen för tablettintag och uppföljning.

Långtidseffekterna av bisfosfonater på benvävnad är ofullständigt kända och detta bör medföra en res-

triktivitet i användningen hos yngre individer. Efter- som bisfosfonater retineras i benvävnad under lång tid finns det en teoretisk risk att man efter ett antal år kan erhålla ett skelett som har blivit sprödare på grund av anrikning av mikrofrakturer. Det måste betonas att denna biverkan inte har observerats i kliniska studier och att säkerhetsdata för olika bisfosfonater nu närmar sig tio år. Den kontinuerliga uppgången i bentäthet som noteras vid bisfosfonatbehandling som pågår under många år är svår att tolka. Det kan antingen röra sig om en ökad mängd benvävnad eller en sekundär mineralisering av befintlig benvävnad. Innebörden av detta är okänd. Nya säkerhetsdata rörande frakturer måste vara den parameter som kommer att avgöra huruvida långtidsbehandling utöver den tid som dokumenterats i studierna kan rekommenderas.

### Östrogen

Östrogenets verkningsmekanism på benmassa är huvudsakligen anti-resorptiv. Vid östrogensubstitution efter menopausen normaliseras den ökade benomsättningen, vilket medför reducerad benförlust och en ökning av benmineraltätheten utan att benvävens histologiska karaktäristika förändras.

De flesta östrogenpreparat (konjugerade ekvina östrogener och östradiol) har tidigare haft indikationen: 'Förebyggande av osteoporos hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer'.

Eftersom östrogenbehandling visats medföra effekter även på ett flertal andra organsystem, har nytta-riskbalansen för östrogen vid *frakturprevention* nyligen omprövats och befunnits negativ, vilket lett till att frakturprevention numera betraktas som en andrahandsindikation.

#### *Frakturreducerande effekt*

Behandling med medelpotenta östrogenpreparat, med eller utan gestagentillägg, kan minska risken för höft-, kot- och andra osteoporotiska frakturer. Från randomiserade studier kan den relativa risken (RR) för fraktur vid pågående östrogenanvändning skattas till cirka 0,6 - 0,7 vid jämförelse med kontroller (evidensgrad 1a).

Såväl observationsstudier som experimentella studier visar resultat i samma riktning, och resultaten stöds av data från studier avseende endast bentäthetsmätning. Resultat föreligger främst för primärprevention, medan studier med fraktur som primärt effektmått hos kvinnor med hög risk för fraktur saknas. Det är emellertid rimligt att anta att den frakturreducerande effekten finns även hos kvinnor med ökad risk för osteoporosrelaterad fraktur.

Data från observationsstudier tyder på att östrogenets skyddseffekt mot frakturrisik försvinner inom några år efter utsatt behandling (evidensgrad 2b).

#### *Risker vid östrogenbehandling*

##### *Cancerrisk*

Behandling med medelpotenta östrogenpreparat medför en måttligt ökad risk för bröstcancer (evidensgrad 1b). Risken ökar med behandlingstidens längd, och förefaller återgå till utgångsriskens inom några (högst 5) år efter utsättning. Riskökningen har visats vara större vid kombinerad östrogen-gestagenbehandling än med östrogen enbart, oavsett om gestagenet tillförts sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen (evidensgrad 2b). Data föreligger även, som kan tala för ökad mortalitet i bröstcancer vid östrogenbehandling (evidensgrad 2b).

Östrogenbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus innebär en påtaglig och durationsberoende riskökning för endometriehyperplasi och endometrie-cancer (evidensgrad 3a). Riskökningen minskar eller försvinner helt om östrogenbehandlingen kompletteras med gestagentillägg. Skyddseffekten tycks bli större ju fler dagar per 28-dagarscykel som gestagenet ges.

Resultat från epidemiologiska studier och från en randomiserad kontrollerad studie talar för att långvarig östrogensubstitution kan ge en något ökad risk för ovarialcancer. Effekter av gestagentillägg, typ av östrogen eller östrogen-gestagenkombination och administrationssätt är oklara liksom effekt på mortaliteten.

Det finns stöd för att östrogensubstitution minskar risken för kolorektalcancer.

##### *Hjärtinfarkt, stroke och venös tromboembolism (VTE)*

Kombinationsbehandling med östrogen och gestagen har inte visat sig ge någon riskreduktion avseende hjärt-kärlsjukdom (evidensgrad 1b). En viss riskökning för hjärtinfarkt och stroke under första behandlingsåret kan inte uteslutas. Preliminär information från WHI-studien talar för att behandling med enbart östrogen kan innebära en oförändrad risk för hjärthändelser men en ökad risk för stroke, av samma storleksordning som för kombinerad östrogen-gestagenbehandling.

Oralt östrogen och östrogen-gestagen i kombination innebär en nära trefaldig ökning av risken för venös tromboembolism, VTE (evidensgrad 1b). Risken för VTE vid transdermal tillförsel av östrogen är ofullständigt känd.

Vid en nyligen gjord sammanvägning av nyttan och risken med östrogenbehandling, har den europeiska läkemedelsnämnden beslutat att indikationen för östrogenpreparat skall lyda: 'Förebyggande av osteoporos hos postmenopausal kvinna med hög risk för framtida fraktur, om hon inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos'.

### Raloxifen

Raloxifen verkar via östrogenreceptorer och har agonist/antagonistegenskaper beroende på målorganet. Information angående fraktur reducerande effekt och andra kliniskt relevanta utfallsmått kommer ännu så länge från en enda stor multicenterstudie. Pågående behandling med raloxifen minskar risken för kotfraktur hos kvinnor med osteoporos. Den relativa risken för kotfraktur jämfört med placebo varierar mellan 0,5 och 0,7, beroende på dos och på förekomst av tidigare fraktur. Däremot finns inte visat någon skyddseffekt på övriga frakturer (evidensgrad 1b).

Raloxifen har östrogeneffekt på benvävnad men inte på bröstvävnad eller endometrium. Hos kvinnor med osteoporos finns data som tyder på att behandling med raloxifen ger minskad risk för östrogenreceptor-positiv bröstcancer. För endometrie cancer har förändrad risk ej påvisats. Risken för VTE har visats öka i motsvarande grad som vid östrogenbehandling, medan risken för hjärt-kärlsjukdom ännu är oklar. Möjligen tycks en riskminskning föreligga i en population med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom. Raloxifen kan förstärka vasomotoriska postmenopausalasymtom.

### Tibolon

Tibolon har östrogenliknande effekter på benvävnad och lindrar typiska klimakteriesymtom. Pågående behandling med tibolon ökar bentäthet, sannolikt i motsvarande grad som vid östrogenbehandling (evidensgrad 1a). Det finns inga data på tibolon vad gäller effekt på frakturrisik. Information rörande övriga effekter av tibolon är begränsad, men en observationsstudie har visat ökad risk för bröstcancer, som dock var lägre än vid behandling med östrogen-gestagen i kombination.

### Rekommendationer

Mot bakgrund av de nya resultaten, som framför allt visat riskökning för flera allvarliga tillstånd, måste en noggrann risk-nyttavärdering göras inför en eventuell förebyggande behandling. Här måste den låga förekomsten av fraktur hos kvinnor i de äldre, som fram-

för allt är aktuella för östrogensubstitution, vägas in, liksom det faktum att den frakturskyddande effekten endast kvarstår under pågående behandling.

Det finns inget stöd för fraktur förebyggande behandling med östrogen till friska postmenopausal kvinnor utan ökad risk för fraktur och utan klimakteriesymtom (rekommendationsgrad A).

Till yngre kvinnor med långvarig amenorré kan vanliga kombinerade lågdos p-piller eller preparat som används vid östrogensubstitution i klimakteriet användas. Dessa medel kommer sannolikt att skydda mot benförlust men dokumentationen är sparsam (rekommendationsgrad D).

Kvinnor med för tidig menopaus bör erbjudas substitution med östrogen eller östrogen-gestagenkombination till normal menopausal ålder (rekommendationsgrad D).

Till postmenopausal kvinnor med klimakteriesymtom, och till vilka det också finns skäl att ge läkemedel för att förebygga fraktur (se ovan) kan behandling med östrogen eller östrogen-gestagenkombination ges under cirka tre till fem år. I dessa fall behöver ingen annan samtidig läkemedelsbehandling för att förebygga fraktur (rekommendationsgrad A).

Till postmenopausal kvinnor utan klimakteriesymtom, men med hög frakturrisik är risk-nyttabalansen för östrogen sannolikt negativ och rekommenderas ej som förstahandsbehandling (rekommendationsgrad A).

För terapival till denna grupp, se Tabell III.

### Paratyreoideahormon

Teriparatid är ett bioteknologiskt framställt fragment av naturligt förekommande paratyreoideahormon (PTH). Läkemedlet administreras som dagliga subkutana injektioner. Till skillnad från bisfosfonater och östrogener är läkemedlet inte antiresorptivt utan verkar genom att stimulera osteoblaster till ökad benbildning, dvs. anabol behandling. En randomiserad, kontrollerad studie hos kvinnor med manifest postmenopausal osteoporos har visat goda effekter vad gäller ökad bentäthet i rygg och höft, samt fraktur-

Tabell III

#### Terapival vid behandling av patienter med hög risk för fraktur

Patientkategori	Förstahandsval	Andrahandsval	Kommentar
Kvinnor med hög frakturrisik	Bisfosfonat Ca + vit D	SERM Östrogen Ca + vit D	Vid uttalad risk kan PTH övervägas. Till de biologiskt äldsta kan kalcium och vit D vara tillfyllest
Män med hög frakturrisik	Bisfosfonat Ca + vit D		Till de biologiskt äldsta kan kalcium + vit D vara tillfyllest. Hos män <65 år bör sekundär osteoporos misstänkas

reduktion vad gäller kotfrakturer och sammanlagda perifera frakturer (evidensgrad 1b). PTH är godkänt i EU för behandling av manifest osteoporos hos postmenopausala kvinnor sedan juni 2003. Kalcium och vitamin D skall ges som basbehandling liksom vid övrig benspecifik behandling. Rekommenderad behandlingstid för teriparatid bör ej överstiga 18 månader. Efter behandlingen får individuella bedömningar avgöra ifall patienten bör fortsätta behandling med antiresorptiva läkemedel.

Det måste framhållas att det i dagsläget föreligger mycket ringa erfarenhet av läkemedlet. Vidare har det i djurstudier visat sig kunna orsaka osteosarcom hos råttor, ett fynd som troligen inte är relevant för människa. Fyndet innebär emellertid att introduktionen av detta läkemedel måste ske under kontrollerade former. Inledningsvis bör användningen vara mycket individualiserad och läkemedlet endast ges vid uttalad manifest osteoporos. Preparatet bör vara förbehållet specialkunniga läkare med stor erfarenhet av osteoporosbehandling. Det är önskvärt med en systematisk uppföljning av användningen, t.ex. i form av ett kvalitetsregister.

Enligt beslut i Läkemedelsförmånsnämnden är medlet för närvarande endast rabatterat vid följande tillstånd:

- Kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och som har ett bentäthetsvärde  $< -3$  SD i ländrygg eller höft
- Kvinnor som drabbats av minst en tidigare benskörhetsrelaterad fraktur och för vilka det dokumenterats att de på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar bisfosfonatbehandling
- Kvinnor som trots pågående bisfosfonatbehandling drabbas av upprepade (minst två) benskörhetsfrakturer sedan behandlingen inleddes.

#### Övriga medel

Utöver de ovan nämnda läkemedlen förekommer dokumentation av varierande kvalitet för ett flertal andra läkemedel som t.ex. kalcitonin och fluorider. För närmare värdering av dessa hänvisas till SBU-rapporten.

#### Smärtbehandling

Det finns inga hållpunkter för att låg bentäthet, osteoporos i sig, orsakar kroniska smärtor. Symtomen uppkommer efter akuta frakturer eller som sviter efter tidigare frakturer. Flera studier har visat att ju fler radiologiskt påvisade kotkompressioner som föreligger desto större sannolikhet att patienten har eller har haft ryggsmärtor. Kotkompressioner är en ovanlig orsak till ryggvärk hos yngre friska patienter. Bland äldre kvinnor och kortisonbehandlade patienter är ryggvärk däremot ofta orsakad av kotkompressioner (evidensgrad 2b).

Kalcitonin har en smärtlindrande effekt som är bättre än den som uppvisas av placebo och lättare analgetiska medel t.ex. paracetamol (evidensgrad 2b). Det finns dock inget vetenskapligt underlag för att kalcitonin ger effektivare smärtlindring vid akuta kotkompressioner än andra smärtlindrande medel. Vidare finns inte vetenskapligt underlag för att använda bisfosfonater i smärtlindrande syfte vid osteoporosfrakturer (evidensgrad 3b).

Mot denna bakgrund finns det inga skäl att frånga vanliga principer för smärtlindrande behandling vid osteoporosfrakturer. Vad gäller icke farmakologisk behandling av smärta finns studier som talar för gynnsamma effekter av träning vid ryggon hos kvinnor med osteoporosrelaterade kotfrakturer (evidensgrad 2b). Vad gäller ortoser finns det otillräckliga data för att avgöra huruvida korsetter el. dyl. kan användas för att lindra smärta.

#### Män med osteoporos

Även män drabbas av osteoporos och frakturer. Livstidsrisken för fraktur hos medelålders män är cirka 25 %. Riskfaktorer för osteoporos och frakturer är huvudsakligen desamma för män och kvinnor, men studier talar för att sekundära former av osteoporos är vanligare hos män. Särskilt vanliga och viktiga orsaker till sekundär osteoporos hos män är hypogonadism, alkoholism och glukokortikoidbehandling, men också allmän skröplighet och malnutrition som följd av kroniska sjukdomar och hög ålder.

Förhållandet mellan bentäthet och frakturrisik förefaller vara detsamma hos både män och kvinnor. Det råder ej konsensus angående definitionen av osteoporos hos män, men i klinisk praxis används tills vidare samma definition som för kvinnor. Vid T-score  $\leq -2,5$  SD och förekomst av lågenergiutlöst fraktur ställs diagnosen etablerad osteoporos. Som referenspopulation används då unga, friska mäns bentäthetsvärde.

Osteoporosutredning av män och kvinnor skiljer sig inte åt. Män bör dock särskilt utredas med avseende på sekundära former av osteoporos. Utredningen görs huvudsakligen utifrån anamnes och status. Kliniska tecken på hypogonadism eller annan komplicerad sjukdom bör föranleda remiss till specialist för utredning.

#### Behandling

Tillskott med 0,5-1,0 g kalcium och 400-800 IE vitamin D ges till alla män med osteoporos (rekommendationsgrad A). Hos de äldsta kan detta utgöra hela behandlingen. Antiresorptiv behandling med bisfosfonat kan vara motiverad till män med genomgången lågenergifraktur och bentäthetsvärde T-score  $\leq -2,5$  SD. Det finns en randomiserad, placebokontrollerad studie där alendronat 10 mg per dag under

två år ökade bentätheten samt resulterade i signifikant färre kotfrakturer (evidensgrad 1b). I denna studie hade 30 % av männen tecken på hypogonadism, men detta påverkade inte behandlingseffekten.

### Sekundär osteoporos

Sjukdomar som leder till ökad risk för osteoporos och fraktur är exempelvis inflammatorisk reumatisk sjukdom, inflammatorisk tamsjukdom (Mb Crohn), malabsorption (celiaki), primär hyperparatyroidism, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och hypogonadism. Den viktigaste åtgärden är att diagnostisera och behandla grundsjukdomen. Detta kan i vissa fall som vid celiaki och primär hyperparatyroidism räcka för att bentätheten skall normaliseras efter två till tre år. För behandling av bakomliggande sjukdom bör patienten hänvisas till respektive specialist.

Läkemedel som medför ökad risk för osteoporos är exempelvis glukokortikoider, vissa antiepileptika, långtidsbehandling med heparin samt immunsupprimerande läkemedel. För att motverka denna typ av osteoporos bör man, om möjligt, överväga annan behandling eller lägre dos. När bästa möjliga behandling av grundsjukdomen inte räcker för att motverka osteoporos bör behandling med osteoporosläkemedel övervägas. Kontraindikationer mot dessa läkemedel måste då beaktas. Data avseende behandlingseffekter på risk för fraktur vid sekundär osteoporos är ännu otillräckliga.

### Glukokortikoidinducerad osteoporos

Den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos är peroral glukokortikoidbehandling. Mekanismerna bakom detta är flera, bland annat hämmande effekt på benformationen, lätt ökning av benresorptionen, sänkt absorption av kalcium i tarmen samt ökad risk för hypogonadism. Förlusten av bentäthet är störst de första tre till sex månaderna av behandlingsfasen men känsligheten är individuell och det finns ingen "säker lägsta dos". Såväl den dagliga dosen som den kumulativa är av betydelse. Varannandagsbehandling minskar inte risken för osteoporos.

Tillskott av kalcium och vitamin D motverkar förlust av benmassa (evidensgrad 1a). Frakturdata saknas dock. Om möjligt görs bentäthetsmätning, och man bör överväga antiresorptiv behandling parallellt med insättandet av glukokortikoider, särskilt till patienter med andra riskfaktorer, så som kvinnligt kön, hög ålder och låg vikt. Vid glukokortikoidbehandling finns risk för fraktur vid högre bentäthetsvärden än vid andra former av osteoporos. Behandling med bisfosfonat bör ges till alla patienter som redan haft en lågenergifraktur (rekommendationsgrad A). Till patienter utan tidigare fraktur rekommenderas bentäthetsmätning och insättande av bisfosfonat vid T-score  $\leq -1,0$  SD. Saknas möjlighet till bentäthetsmätning kan behandling ändå starkt övervägas, utifrån övriga riskfaktorer. Behandlingen bör fortgå så länge patienten medicinerar med glukokortikoider.

Glukokortikoider i inhalationsform i rekommenderade doser, medför troligtvis ingen ökad risk för osteoporos (evidensgrad 2b).

#### Kvalitetsgradering av evidens

efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine, 2001; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c ”Allt eller intet” uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller - några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
  
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c ”Utfallsstudier” (”Outcomes Research”)
  
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
  
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
  
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

#### Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b och c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3 a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

## Deltagarförteckning

Distriktsläkare	Birgitta Bandh Henning Strömsbro Hälsocentral 806 46 Gävle	Konsulent	Jannecke Mellbye Hansen Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 NO-0950 Oslo
Professor	Björn Beermann Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Docent	Dan Mellström Osteoporosmottagningen Sahlgrenska Universitetssjukhuset 411 32 Göteborg
Senior rådgiver	Peter Bradley Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 NO-0950 Oslo	Docent	Karl Michaëlsson Ortopedkliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Projektsam- ordnare	Christina Brandt Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Överläkare	Kerstin Nilsson Kvinnokliniken Universitetssjukhuset 701 85 Örebro
Apotekare	Fredrik Brounéus Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Överläkare	Britt-Marie Nyhäll Wählin Klin för Reumatologi Falu lasarett 791 82 Falun
Distriktsläkare	Robert Eggertsen Mölnlycke VC 435 24 Mölnlycke	Professor	Viveca Odling Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Professor	Jan Falch Aker Universitetssykehus Endokrinologisk avd. NO-0514 Oslo	Professor	Ingemar Persson Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Överläkare	Bo Freyschuss Endokrinologkliniken M71 Huddinge Universitetssjukhus 141 86 Huddinge	ST-läkare Med dr	Anna Ramnemark Medicinkliniken Norrlands Universitetssjukhus 901 85 Umeå
Professor	Kerstin Hagenfeldt SBU Box 5650 114 86 Stockholm	Overlege dr. med	Unni Syversen Med avd St Olavs Hospital HF Universitetssykehuset i Trondheim NO-7006 Trondheim
Overlege	Johan Halse Betanien Med Laboratorium Akersbakken 35 NO-0172 Oslo	Överläkare	Maria Säaf Klin f endokrinologi och diabetologi Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm
Afdelingslæge	Nina Hannover Bjarnason Institut for Rationel Farmakoterapi Lægemedelstyrelsen Axel Heides Gade 1 DK-2300 S	Överläkare	Göran Toss EM-Kliniken Edokrin Universitetssjukhuset 581 85 Linköping
Overlege Dr. med.	Sofie Hexeberg Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 NO-0950 Oslo	Specialistläkare	Ingrid Trolin Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Professor	Olof Johnell Ortopediska kliniken Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö	Docent	Ove Törring Endokrinsektionen, Medicinkliniken Södersjukhuset 118 83 Stockholm
Överläkare	Östen Ljunggren Medicinkliniken Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala	Docent	Kristina Åkesson Ortopediska kliniken Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö