

Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer

BEHANDLINGSREKOMMENDATION | 30 APRIL 2020



LÄKEMEDELVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer – behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Efter en benskörhetsfraktur ska alla postmenopausala kvinnor samt män över 50 år utredas för osteoporos och benspecifik läkemedelsbehandling ska alltid övervägas.
- Beslut om benspecifik behandling ska grundas på en samlad klinisk värdering, inte enbart på bentäthetsvärden vid DXA eller fast gränsvärde på en riskkalkylator. Särskilt stark behandlingsindikation föreligger vid fraktur i kota eller höft.
- Genomgång av riskfaktorer och icke-farmakologisk behandling ska erbjudas till alla.
- Vid bakomliggande sjukdom som orsak till benskörhet ska denna i regel behandlas före ställningstagande till benspecifik behandling.
- Glukokortikoidbehandling är den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos. Vid behandling motsvarande prednisolon ≥ 5 mg/dag under en sammanlagd period av tre månader är benspecifik behandling motiverad vid förhöjd risk för fraktur.
- Bisfosfonater i form av infusion zoledronsyra eller veckotablett alendronat/risedronat är förstahandsval vid behandling av osteoporos. Zoledronsyra ges en gång årligen, vilket innebär bättre följsamhet.
- Denosumab rekommenderas vid intolerans eller kontraindikationer mot bisfosfonat, till exempel vid svår njursvikt. Effekten på bentäthet avtar snabbare efter avslutad behandling med denosumab jämfört med bisfosfonater.
- Långtidsbehandling med antiresorptiva läkemedel (bisfosfonater och denosumab) kan bidra till ökad risk för sällsynta biverkningar som käkbensnekros och atypiska lårbensfrakturer. Behandling bör utvärderas baserat på en individuell nytta-riskbedömning, senast efter fem års sammanlagd kontinuerlig behandlingstid.
- Behandling med teriparatid under två års tid kan övervägas som förstahandsval vid mycket hög frakturrisik som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet. Behandlingen bör följas av antiresorptiv behandling.
- Kalcium och D-vitamin rekommenderas inte som enda behandling vid primär osteoporos.
- Kvinnor som behandlas med menopausal hormonbehandling har ett frakturskydd och ytterligare benspecifik behandling efter en fraktur behövs sällan.

Inledning

Denna rekommendation omfattar handläggning och farmakologisk behandling av osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer. Sedan Läkemedelsverkets föregående behandlingsrekommendation publicerades år 2007 har nya läkemedel tillkommit och vissa läkemedel rekommenderas inte längre.

Läkemedelsverket har samverkat med Socialstyrelsen som samtidigt publicerar remissversionen av rörelseorganens sjukdomar, där osteoporos ingår.

Behandlingsrekommendationen baseras på ett expertmöte som arrangerades av Läkemedelsverket i maj 2019. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, en representant från en brukarorganisation samt experter från Läkemedelsverket. Inför mötet har Läkemedelsverket i samarbete med Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) gjort litteratursökningar inom området, som kommit experterna till del. Författarna står själva för bakgrundsdocumenten

som kan nås via Läkemedelsverkets webbplats (www.lv.se).

Till grund för behandlingsrekommendationen finns förutom bakgrundsdocumenten även produktresuméerna för respektive läkemedel samt European Public Assessment Report (EPAR). Rekommendationer för situationer där evidens saknas eller är otillräcklig baseras på konsensus i expertgruppen. Användning av läkemedel utanför godkänd indikation baseras på information som inte har granskats av Läkemedelsverket och ställer höga krav på att förskrivaren tar ansvar för nytta-riskbedömningen. Hälsoekonomisk värdering ingår inte i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer.

Rekommendationsgrad och evidensnivå (se Bilaga 1) anges för enskilda rekommendationer. Till exempel innebär rekommendationsgrad (II/A) att nyttan är osäker utifrån evidens grundat på flera randomiserade kliniska studier och/eller metaanalyser, medan (I/C) innebär att nyttan med en åtgärd anses klar men utifrån små studier eller allmän konsensus bland experter.

Definitioner

Benskörhetsfraktur: Fraktur som uppstår vid låg belastning som motsvarar fall i samma plan. Benämns även fragilitetsfraktur, osteoporosfraktur eller lågenergifraktur. Typiska benskörhetsfrakturer är frakturer i handled, överarm, bäcken, höftled och kota. Många patienter med benskörhetsfraktur har inte osteoporos enligt WHO-definitionen nedan.

Radiologisk kotfraktur: Kotfraktur som är synlig vid röntgenundersökning. Cirka en tredjedel är symtomgivande. Används som effektmått vid osteoporosstudier.

Primär osteoporos: Postmenopausal och åldersrelaterad benskörhet.

Sekundär osteoporos: Osteoporos orsakad av bakomliggande sjukdom eller läkemedel.

Benspecifik behandling: Avser antiresorptiv och anabol behandling.

Antiresorptiv behandling: Läkemedel som hämmar benresorption, till exempel bisfosfonater och denosumab.

Anabol behandling: Läkemedel som ökar benformationen, till exempel parathormonanaloger (teriparatid).

Enligt konsensusutlåtande från WHO 1994 fastställdes definitionerna av mätvärden för osteoporos och osteopeni utifrån bentäthetsmätning med DXA av ländrygg och höft.

Normal bentäthet: Bentäthet över -1 standardavvikelse (SD) från medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score \geq -1).

Osteopeni (låg bentäthet): Bentäthet mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score $<$ -1 till $>$ -2,5 SD).

Osteoporos: Bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score \leq -2,5 SD).

Manifest osteoporos: Bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor och en eller flera benskörhetsfrakturer.

Diagnostik

RISKFaktorER FÖR PRIMÄR OSTEOPOROS OCH BENSKÖRHETSFRAKTURER

- Tidigare fraktur vid lågenergitrauma. Höftfraktur och kotfraktur är särskilt starka riskfaktorer för nya frakturer.
- Kvinnligt kön
- Hög ålder
- Äftlighet för benskörhetsfraktur, särskilt höftfraktur och kotfraktur
- Rökning
- Skadligt bruk av alkohol
- Tidig menopaus ($<$ 45 år)
- Minskning av kroppslängd (på grund av kotfraktur)
- Låg vikt (BMI under 20 kg/m²)
- Låg fysisk aktivitet

Faktaruta 1. Förkortningar

BMD: Bone Mineral Density, areal bentäthet (gram/cm²).

BMI: Body Mass Index (vikt/längd²).

DXA: Dual Energy X-ray absorptiometry. Metod för att mäta bentäthet med röntgenstrålar av två olika våglängder. Resultat ges som mängden mineral per ytenhet (gram/cm²).

FRAX: Fracture Risk Assessment Tool, en webbaserad riskkalkylator där absolut frakturrisik för de kommande 10 åren kan skattas.

T-score: Antalet standardavvikelser (SD) från medelvärdet av bentäthet i en population av unga friska kvinnor.*

Z-score: Antalet standardavvikelser (SD) från medelvärdet i en åldersmatchad population av samma kön. Hos män under 50 år, hos premenopausala kvinnor samt hos barn ska köns- och åldersmatchad Z-score användas för riskbedömning istället för T-score.

VFA: Vertebral Fracture Assessment. Kompletterande undersökning vid DXA. Ger en sidobild av ryggraden och förekomst av kotfrakturer/kotkropparnas höjd kan bedömas.

*Även för män används ofta, enligt ISCD (International Society of Clinical Densitometry), kvinnlig referens för T-score. Efterfråga vilken referens som används då det kan variera. Fler män får diagnos osteoporos om de jämförs med manlig referens.

RISKFaktorER FÖR FALL

- Anamnes på tidigare fall är en av de starkaste riskfaktorerna för fraktur, varför förekomst av tidigare fall bör efterfrågas.
- Flera sjukdomstillstånd och faktorer som kognitiv svikt, inaktivitet, dålig balans, muskelsvaghet och nedsatt syn.
- Läkemedel som kan påverka kognition och balans, exempelvis hypertoniläkemedel och sömnläkemedel.

UNDERLIGGANDE ORSAKER TILL SEKUNDÄR OSTEOPOROS

Läkemedel

Exempel på läkemedel som kan leda till eller bidra till sekundär osteoporos: Glukokortikoider, antihormonell behandling (vid bröst- eller prostatacancer), antiepileptika, protonpumpshämmare, SSRI.

Sjukdomar

Exempel på sjukdomar som kan leda till eller bidra till sekundär osteoporos: Myelom, primär hyperparathyreoidism, hypogonadism, Cushings syndrom, systemisk

inflammation till exempel reumatoid artrit, inflammatorisk tarmsjukdom, njursvikt, hypertyreos (eller långvarig översubstitution med tyroxin), kronisk obstruktiv lungsjukdom, malabsorption/malnutrition, D-vitaminbrist (< 25 nmol/l).

Särskilt vid avvikande anamnes, såsom benskörhetsfraktur hos män under 60 år och kvinnor tidigt i menopausen, ska sekundär osteoporos misstänkas och utredas.

LABORATORIEDIAGNOSTIK

Följande laboratorieprover i blod och serum bör i första skedet analyseras för att utesluta sekundär osteoporos samt för att utvärdera njurfunktion inför val av behandling: Hb, SR, kalcium, albumin, TSH, ALP, kreatinin. PTH tas om kalcium avviker. Vid misstanke om D-vitaminbrist bör 25-OHvitaminD analyseras.

I vissa fall tas testosteron hos män, till exempel vid förekomst av andra symtom som tyder på testosteronbrist eller osteoporos av oklar etiologi hos män < 60 år.

KLINISK UNDERSÖKNING

- Status för kartläggning av riskfaktorer för fall, benskörhetsfraktur och osteoporos
- Riktad undersökning vid misstanke om sekundär osteoporos
- Balansförmåga
- Ryggstatus
- Längd, vikt och BMI

MÄTNING AV BENTÄTHET

För mätning av bentäthet rekommenderas DXA av höft och ländrygg. Andra mätställen eller mätmetoder rekommenderas inte för osteoporosdiagnostik. DXA ger ett utgångsvärde för val av behandling samt för uppföljning av behandlingseffekt. Bensspecifik behandling hos patienter med kotfraktur och/eller höftfraktur kan initieras redan innan resultat från DXA finns tillgängliga.

DIAGNOSTIK AV KOTFRAKTUR

Vertebral Fracture Assessment (VFA) i samband med bentäthetsmätning med DXA rekommenderas för att påvisa måttliga eller uttalade kotfrakturer. Förekomst av kotfrakturer är en stark indikation för att sätta in läkemedelsbehandling och diagnostik av kotfrakturer utgör även grund för val av behandlingsalternativ.

VFA kan ersättas av slätröntgen av bröst- och ländrygg, om möjlighet till VFA saknas eller om resultatet är svårtolkat.

BENMARKÖRER

Benmarkörer avspeglar benmetabolism men används inte för att diagnostisera osteoporos eller för att skatta individuell frakturrisik. En benmarkör för benformation är prokollagen typ 1 N-terminal peptid (PINP) och C-terminal telopeptid av kollagen typ 1 (CTX) är en benmarkör

Faktaruta 2. Sammanfattande handläggning av primär osteoporos.

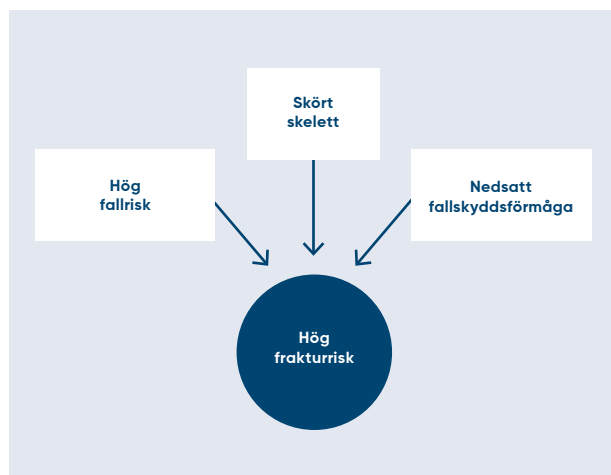
1. Utgå från frakturanamnes, särskild vikt läggs vid fraktur i kota eller höft.
2. Beakta riskfaktorer för osteoporos och fall. Gå igenom aktuell läkemedelsbehandling och sätt ut eller dosreducera om möjligt de läkemedel som kan ge ökad risk för fall.
3. Kontrollera basala laboratorieprover för att utesluta sekundär osteoporos och bedöma njurfunktion inför val av behandling.
4. Utför bentäthetsmätning med DXA och diagnostisera eventuella kotfrakturer med VFA. DXA samt FRAX är till hjälp för behandlingsbeslut vid osteoporos. DXA utgör även referens för uppföljning.
5. Beakta kontraindikationer och risker med benspecifik behandling, fatta ett sammanvägt behandlingsbeslut.
6. Planera behandling. Osteoporos med hög frakturrisik är oftast ett livslångt tillstånd som kräver strukturerad uppföljning. Kunskap om levnadsvanor, fallrisk och egenvård är av stor vikt, hänvisa till osteoporosskola.
7. Potentiella biverkningar och följsamhet vid peroral behandling följs upp några månader efter start av behandling. Beakta risken för hypokalcemi hos patienter med antiresorptiva läkemedel, framför allt denosumab vid njursvikt.
8. Årlig uppföljning under behandling är viktig och bör omfatta: kliniskt status, frakturanamnes, laboratorieprover och följsamhet till läkemedelsbehandling.
9. Värdera nytta jämfört med risker med fortsatt behandling regelbundet och ta ställning till utsättning enligt rekommenderad behandlingstid för respektive behandling, se Tabell 1. Frakturrisiken bör vägas mot risken för sällsynta men allvarliga biverkningar. DXA kan ge ett visst underlag för denna bedömning. Hänsyn bör tas till förväntad överlevnad/biologisk ålder. Vid ny benskörhetsfraktur under pågående behandling, kan det vara motiverat att fortsätta. Beakta nytillkomna riskfaktorer.
10. Efter avslutad behandling görs uppföljning på individuell basis. Överväg DXA inom 3–5 år. Vid kvarstående hög risk för fraktur och låg bentäthet samt om patienten åter drabbas av fraktur bör förnyad utredning och värdering av riskfaktorer göras. Evidensläget för återupptagande av behandling efter ett behandlingsuppehåll är oklart.

för benresorption. Mätning av markörer används inte i klinisk rutin, men kan i vissa fall analyseras för att mäta och monitorera effekt av benspecifik behandling.

Skattning av frakturrisik

Flera olika mekanismer kan bidra till en hög frakturrisik: hög fallrisk, skört skelett och nedsatt fallskyddsförmåga, se Figur 1. Frakturrisiken ökar med sjunkande bentäthet. Vid samma bentäthet ökar frakturrisiken med stigande ålder eftersom fallrisiken ökar och fallskyddsförmågan minskar.

Figur 1. Faktorer som påverkar risken för benskörhetsfraktur.



RISKKALKYLATORER

Flera riskkalkylatorer kan användas för att uppskatta frakturrisik. En av de mest använda är FRAX (Fracture Risk Assessment Tool, University of Sheffield, UK). Detta är en webbaserad riskkalkylator där frakturrisik för de kommande tio åren skattas. Metoden har begränsningar som gör den otillräcklig som enda underlag för beslut om farmakologisk behandling. FRAX tar inte hänsyn till frakturtyp och antal tidigare frakturer, fallrisk, inte heller tar instrumentet med i beräkningen hur stor dos kortison patienten har behandlats med. Frakturrisik för de kommande tio åren är inte relevant för de allra äldsta patienterna. Därför ska alltid en samlad klinisk bedömning göras, där riskvärdet är en del av bedömningen. En tioårsrisk för fraktur (höft, kota, överarm, handled) under 15 % kan i Sverige betraktas som låg risk och över 30 % som mycket hög risk.

Behandling av primär osteoporos hos postmenopausala kvinnor och män över 50 år

ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Fysisk träning som belastar skelettet (till exempel styrke- träning) rekommenderas för att bromsa benförlust. Fysisk träning kan också förbättra balans och rörelseförmåga och rekommenderas även av detta skäl. Fallförebyggande åtgärder i boendemiljön bör vidtas.

Rökstopp rekommenderas och skadligt bruk av alkohol bör undvikas. Tillräckligt energiintag för att undvika låg vikt och adekvat intag av kalcium och D-vitamin är nödvändigt.

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Efter en benskörhetsfraktur ska alla postmenopausala kvinnor och män över 50 år utredas för osteoporos och benspecifik läkemedelsbehandling ska alltid övervägas (I/A). Farmakologisk benspecifik behandling bör individanpassas utifrån möjlighet till följsamhet samt risk för biverkningar.

Patienter som är äldre än 75 år bör handläggas på samma sätt som yngre patienter. Evidensen är dock mer begränsad för behandling av äldre över 75 år (I/B).

BISFOSFONATER – FÖRSTAHANDSVAL

Bisfosfonater binder till hydroxylapatit i skelettet, speciellt på ytor som är under aktiv resorption och remodelering. Bisfosfonater orsakar apoptos av osteoklasterna. Eftersom osteoklasterna bryter ned skelettet leder detta till att benresorptionen minskar och bentätheten ökar.

Rekommendation

Zoledronsyra

Behandling med zoledronsyra 5 mg var 12:e månad intravenöst (iv) är att föredra till de flesta patienter (I/A) eftersom en intravenös bisfosfonatbehandling ger god följsamhet, risken för övre gastrointestinala biverkningar minskar samt eftersom substansen har lång effekt-duration. Zoledronsyra ska inte ges vid GFR under 35 ml/minut.

Zoledronsyra ges tidigast två veckor efter en höftfraktur på grund av minskad behandlingseffekt och potentiellt sämre frakturläkning samt ökad risk för allvarliga biverkningar och mortalitet, vilket sågs i studien inför godkännandet (IIa/B). Zoledronsyra ska inte ges vid akuta sjukdomstillstånd eftersom det är vanligt (5–17 %) med influensaliknande biverkningar de tre första dagarna efter infusion.

Framförallt äldre patienter och de som behandlas med vätskedrivande läkemedel måste vara välhydrerade före administrering av zoledronsyra och kontroll av GFR ska övervägas inför varje dos.

Kalcium och D-vitamin ges alltid om otillräckligt intag eller brist. Tillskott är särskilt viktigt under de första två veckorna efter infusion av zoledronsyra för att undvika hypokalcemi.

Ställningstagande till utsättning av zoledronsyra bör ske efter tre doser, maximalt ges sex doser.

Alendronat och risedronat

Bisfosfonater kan även ges peroralt en gång per vecka som tablett (alendronat 70 mg eller risedronat 35 mg) eller som brustablett (alendronat 70 mg). Det är vanligt (2–7 %) att perorala bisfosfonater orsakar lokal irritation i slemhinnan i övre delen av mag-tarmkanalen. Tabletterna

ska tas på fastande mage och alltid sväljas hela med ett helt glas vatten och patienten ska inte ligga ner inom 30 minuter efter att ha tagit perorala bisfosfonater. Kalcium ska inte tas i nära anknytning till mediciner med perorala bisfosfonater.

Patienter med sväljproblem, hiatusbråck med reflux eller aktiv ulcussjukdom bör inte behandlas med bisfosfonat peroralt. Följsamheten till peroral bisfosfonat-behandling är ofta låg.

Alendronat bör inte ges vid GFR under 35 ml/minut och för risedronat är gränsen 30 ml/minut.

Ställningstagande till utsättning av peroral bisfosfonat ska ske senast efter fem års behandling, och tio års behandlingstid ska inte överskridas.

Effekt på frakturprevention

Riskreduktionen vid behandling beror på vilken fraktur-risk patienten har. Detta skiljer mellan studier. Mest evidens finns för kvinnor med postmenopausal osteoporos.

Den relativa riskreduktionen för fraktur är mest uttalad för radiologiska kotfrakturer med en minskning av risken med omkring 50 %. För höftfrakturer anges den relativa riskminskningen till 30 %. Patienter med hög absolut risk får störst absolut riskminskning med behandling. Den absoluta riskreduktionen för radiologiska kotfrakturer var efter tre år för alendronat 7 % (absolut risk 8,0 % vs 15,0 % för placebo) och för zoledronsyra var den absoluta riskreduktionen 7,6 %-enheter (absolut risk 3,3 % vs 10,9 % för placebo). För höftfrakturer var den absoluta riskreduktionen 1,1 procentenheter för alendronat (absolut risk 1,1 % vs 2,2 % för placebo) och även för zoledronsyra (absolut risk 1,4 % vs 2,5 % för placebo).

Någon skillnad i riskreduktion mellan perorala bisfosfonater och zoledronsyra har inte visats i studier. Val av läkemedel avgörs av bedömning av patientens följsamhet och eventuella biverkningar.

Det finns evidens för minskad frakturrisik vid behandling med perorala bisfosfonater i 5 år och för zoledronsyra i 3–6 år. Bisfosfonaterna har lång halveringstid i benvävnaden och effekten förväntas kvarstå 2–4 år efter det att behandlingen avslutats.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna efter infusion zoledronsyra är feber, muskelyvärk, influensaliknande sjukdom, ledvärk och huvudvärk (5–17 %) inom de tre första dagarna efter infusionen. De perorala bisfosfonaterna kan orsaka lokal irritation i slemhinnan i övre delen av mag-tarmkanalen. Vanliga biverkningar är bland annat dyspepsi, buksmärta, sura uppstötningar och illamående. Sällsynta men allvarliga biverkningar beskrivs i separat avsnitt (Långtidsbiverkningar vid behandling med antiresorptiva läkemedel).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Många patienter med nedsatt njurfunktion drabbas av frakturer som en följd av osteoporos men också på grund av annan benpåverkande effekt vid njursjukdom (renal osteodystrofi). Vid behandling med zoledronsyra uppnås en avsevärt högre plasmanivå än vid peroral behandling med bisfosfonater, vilket kan ge en övergående kreatininstegring, i vissa fall mer allvarlig njurpåverkan. Av särskild betydelse är att infusions-takten är långsam (minst 15 minuter) och att patienterna är välhydrerade. Vid användning av perorala bisfosfonater uppnås betydligt lägre plasmakoncentrationer och njurarna påverkas sannolikt mindre. Patienter med åldersrelaterad nedsatt njurfunktion är mindre utsatta än de med njursjukdom.

Erfarenheterna av behandling med bisfosfonater vid GFR < 30 ml/minut är mycket begränsade. Risken för hypokalcemi är störst under de första två veckorna efter infusion av zoledronsyra. Njursvikt, D-vitaminbrist och malabsorption ökar risken. Behandling av osteoporos hos patienter med njursjukdom och/eller kraftigt nedsatt njurfunktion bör göras i samråd med njurspecialist.

DENOSUMAB

– OM BISFOSFONATER INTE KAN GES

Denosumab är en humaniserad antikropp som binder och inaktiverar RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B ligand) och därmed hämmar bildningen av osteoklaster vilket leder till minskad benresorption. Denosumab 60 mg ges som subkutana injektioner två gånger/år.

Rekommendation

Denosumab rekommenderas till patienter med njursvikt, GFR < 35 ml/minut (I/B) eller andra kontraindikationer mot bisfosfonater. Behandlingen kan även övervägas till patienter som inte bedöms tolerera zoledronsyra eller perorala bisfosfonater.

Den optimala behandlingstiden med denosumab är inte fastställd eftersom utsättning såväl som långtids-behandling kan vara associerad med risker, se nedan. Denosumab betraktas därför som andrahandsval vid osteoporos. Behovet av fortsatt behandling bör utvärderas regelbundet och i synnerhet efter fem års användning.

Evidens för läkemedelsbyte saknas men vid utsättning kan man överväga byte till bisfosfonat, till exempel zoledronsyra nio månader efter senaste dos av denosumab, alternativt alendronat efter sex månader. Denna uppföljande behandling ges då under minst ett år (IIa/C).

För patienter som behandlas med denosumab rekommenderas kontroll av S-kalcium före första dos. För patienter med förhöjd risk för hypokalcemi, exempelvis vid njursvikt, rekommenderas dessutom kontroll av S-kalcium inom 1–2 veckor efter den första dosen samt före alla uppföljande doseringstillfällen.

Kalcium och D-vitamin ges alltid om otillräckligt intag eller brist. Tillskott är särskilt viktigt under de första två veckorna efter denosumab för att undvika hypokalcemi.

Effekt på frakturprevention och bentäthet

Behandling med denosumab minskar risken för osteoporosfrakturer hos postmenopausala kvinnor. Efter tre års behandling ses en minskad risk att drabbas av radiologiska kotfrakturer. Den absoluta riskreduktionen var 4,8 % (2,3 % för denosumab vs 7,2 % för placebo). För höftfrakturer var den absoluta riskreduktionen 0,5 % (0,7 % för denosumab vs 1,2 % för placebo).

Behandling med denosumab ökar BMD i jämförelse med placebo hos postmenopausala kvinnor och hos män med osteoporos. Denosumab har även visats öka BMD mer än risedronat hos patienter med benförlust associerad med systemisk behandling med glukokortikoider.

Vid utsättning av denosumab återgår BMD till utgångsvärdet inom 18–24 månader efter senaste dos. Under denna period ökar benomsättningen. Det finns retrospektiva observationsstudier och fallrapporter som visat ökad förekomst av kotfrakturer sedan denosumab satts ut. Randomiserade utsättningsstudier saknas.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna av denosumab är muskuloskeletal smärta och smärta i extremitet. Allvarliga hudinfektioner och symtomgivande hypokalcemi finns beskrivet.

LÅNGTIDSBIVERKNINGAR VID BEHANDLING MED ANTIRESORPTIVA LÄKEMEDEL

Käkbensnekros (eng. osteonecrosis of the jaw, ONJ) samt atypiska femurfrakturer är sällsynta men potentiellt allvarliga biverkningar med bisfosfonater och denosumab.

Käkbensnekros

Inga eller enstaka fall av ONJ rapporterades i stora osteoporosstudier under de första tre åren och vid peroral behandling < 5 år är det mycket sällsynt. Risken är högre vid långtidsbehandling med denosumab eller zoledronsyra. Till exempel ökade incidensen ONJ från 0,4 till 4,4 fall per 1 000 personer och år efter tio års denosumab-behandling i en stor osteoporosstudie. Enstaka fall av ONJ har hittills rapporterats efter behandling med romosozumab.

Dålig tandstatus och extraktion av tänder är de vanligaste orsakerna till utvecklingen av ONJ. Om tandvård planeras som innebär borttagande av tänder eller operation i munnen/käkarna ska det ske innan start av behandling med benspecifika läkemedel. Patienten ska tillfrågas om munhälsan och om regelbunden (avser i allmänhet årlig) tandläkarkontakt finns. Riskpatienter med dålig munhälsa och/eller andra kroniska systemiska

sjukdomar, ska genomgå tandläkarundersökning innan behandlingsstart med intravenösa bisfosfonater, denosumab eller romosozumab.

ONJ behandlas konservativt om patienten är symtomfri. Symtomgivande ONJ behandlas med en kombination av antibiotika och kirurgi av specialist.

Även osteonekros i den yttre hörselgången har rapporterats vid långvarig behandling. Risken för detta bör beaktas hos patienter som får bisfosfonater eller denosumab och som uppvisar svårårläta kroniska öroninfektioner.

Atypiska femurfrakturer

Atypiska subtrokantära och diafysära femurfrakturer har rapporterats vid långtidsbehandling (≥ 4–5 år) med bisfosfonater och denosumab men är mest studerade för bisfosfonater. I denna grupp uppskattas risken till cirka 1 fall per 1 000 personer och år. Den förhöjda risken minskar snabbt efter utsättande. Frakturerna inträffar spontant eller efter minimalt trauma, ofta efter en period av ljums- eller lårsmärta, och är ofta bilaterala.

Om en atypisk femurfraktur misstänks ska radiologisk undersökning av båda höfter och lårben genomföras. Vid misstanke om inkomplett atypisk femurfraktur efter röntgen, ska kontakt tas med ortoped för diskussion angående fortsatt handläggning. Pågående anti-resorptiv behandling ska sättas ut tills vidare.

PARATHORMONANALOG – ÖVERVÄG SOM FÖRSTAHANDSVAL TILL VISSA PATIENTGRUPPER

Teriparatid har en biologisk anabol benspecifik effekt och är framför allt avsedd för behandling av manifest osteoporos med kotfrakturer. Studier visar att teriparatid ger större ökning av bentätheten, framför allt i ländryggen, än bisfosfonat. Effekten av teriparatid är större hos patienter utan tidigare anti-resorptiv behandling. Det är därför av stor vikt att identifiera individer med mycket hög risk för kotfraktur i syfte att initiera benspecifik behandling med parathormonanalogue innan anti-resorptiv behandling ges.

Rekommendation

Behandling med teriparatid bör skötas av specialist med erfarenhet av anabol benspecifik behandling.

Teriparatid kan övervägas som förstahandsbehandling för de patienter som har mycket hög frakturrisik, som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet (I/A). Teriparatid är även ett behandlingsalternativ vid kontraindikationer och/eller biverkningar mot anti-resorptiv behandling. Behandlingen innebär dagliga subkutana injektioner och dosen är 20 mikrogram.

Patienten bör ha tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin, supplementera vid behov. S-kalcium bör kontrolleras under behandlingen och kalciumtillskott minskas eller utsätts vid hyperkalcemi. Behandlings-

Tabell 1. Rekommendationer för läkemedelsbehandling av postmenopausala kvinnor och män över 50 år med förhöjd frakturrisik.

Läkemedel	Dos	Dosintervall	Behandlingstid	Kommentar
Förstahandsval, benspecifik behandling				
Zoledronsyra	5 mg iv	12 månader	Utvärdering efter 3 år Max behandling 6 doser	Vid GFR > 35 ml/min
Alendronat Risedronat	70 mg po 35 mg po	1 vecka	Utvärdering efter 5 år Max behandlingstid 10 år	Vid GFR > 35 ml/min resp. > 30 ml/min
Övriga alternativ, benspecifik behandling				
Denosumab	60 mg sc	6 månader	Utvärdering efter 3–5 år Optimal behandlingstid är inte klarlagd	Vid GFR < 35 ml/min Vid intolerans mot bisfosfonat
Teriparatid	20 mikrogram sc	Dagligen	Max behandlingstid 24 månader (f.n. subventionerat 18 månader)	Överväg som förstahandsval vid mycket hög frakturrisik som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet. Efter utsättning bör anti- resorptiv behandling ges.
Romosozumab	210 mg sc	1 månad	Max behandlingstid 12 månader	Godkänt 2019. Begränsad klinisk erfarenhet. Kontraindicerat vid tidigare hjärtinfarkt eller stroke. Endast för kvinnor med svår postmenopausal osteoporos.
Tilläggsbehandling				
Kalcium/ D-vitamin	Förslagsvis 500 mg/ 800 IE, kan justeras efter behov	Dagligen	Under pågående ben- specifik behandling	Som tillägg till all benspecifik behandling vid brist eller otillräckligt intag av kalcium och D-vitamin. Särskilt viktigt de första två veckorna efter infusion av zoledronsyra och denosumab för att undvika hypokalcemi.

tiden är begränsad till 24 månader. Subventionskriterier 2019 avser behandling för som mest 18 månader till vissa specifika patientgrupper.

Efter avslutad behandling bör, om möjligt, fortsatt benspecifik behandling ges med anti-resorptiva läkemedel (bisfosfonat i första hand, eller denosumab), eftersom den uppnådda anabola effekten annars snabbt går förlorad (I/B).

Effekt på frakturprevention och bentäthet

Behandlingen minskar risken för nya kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med primär osteoporos. Efter 18–24 månaders behandling var den absoluta riskreduktionen 9,3 % (absolut risk 5,0 % för teriparatid vs 14,3 % för placebo). Behandlingen minskar risken för större perifera frakturer med en absolut riskreduktion på 2,4 % (absolut risk teriparatid 1,5 % vs placebo 3,9 %). Behandlingen kan vara effektivare än anti-resorptiv behandling för att förebygga kotfrakturer hos kvinnor med hög risk för fraktur. Evidens saknas för höftfrakturer i studier inför godkännandet.

Behandlingen ökar bentätheten framförallt i kotor hos postmenopausala kvinnor med primär osteoporos, hos män med primär osteoporos och hos postmenopausala kvinnor och män med glukokortikoidinducerad osteoporos.

Biverkningar

Förekomsten av allvarliga och akuta biverkningar är låg och utgörs främst av ospecifika symtom som illamående och huvudvärk i paritet med förekomsten vid placebo. Smärta i armar och ben, ortostatisk hypotoni, yrsel samt flush förekommer. Dessa biverkningar blir ofta hanterbara genom att injektionen tas strax före sänggående.

KALCIUM OCH D-VITAMIN

Kalcium- och D-vitamintillskott har i många år varit en vanlig metod för att förebygga och behandla osteoporos. Under senare år har den vetenskapliga grunden för detta ifrågasatts och istället har risken för biverkningar lyfts fram.

Rekommendation

Nordiska näringsrekommendationer (2012) rekommenderar allmänt dagligt intag för personer över 75 år 800 mg kalcium samt 20 mikrogram (800 IE) D-vitamin. För personer yngre än 75 år rekommenderas intag av 800 mg kalcium och 10 mikrogram (400 IE) D-vitamin.

Kalcium och D-vitamin bör inte ges som enda behandling vid frakturprevention, förutom vid konstaterad brist på kalcium och D-vitamin (S-25OHvitaminD < 25 nmol/l). Ett annat undantag är allmänt sköra individer över 80 år som sällan vistas utomhus och har bristfällig nutrition. Kalcium och D-vitamin ges som tillägg till anti-resorptiva läkemedel och teriparatid vid brist på kalcium och D-vitamin eller om tillräckligt intag inte kan säkerställas vid kostanamnes (I/C).

Kalcium och D-vitamintillskott är särskilt viktigt under de första två veckorna efter infusion av zoledronsyra och efter injektion av denosumab för att undvika hypokalcemi. Även vid glukokortikoidinducerad sekundär osteoporos ges som regel tillägg med kalcium och D-vitamin (I/A).

I de fall tillägg rekommenderas ges vanligen kalcium 500 mg och D-vitamin 800 IE dagligen (I/C).

Effekt på frakturprevention och bentäthet

Kalcium eller D-vitamin givet var för sig har inte visats förebygga frakturer. Någon signifikant frakturskyddande effekt ses inte heller med kombinationen kalcium och D-vitamin bland vuxna individer i eget boende. En minskad risk för höftfraktur och andra icke-vertebrala frakturer vid supplementering med kalcium och D-vitamin har endast noterats bland äldre institutionsboende med uttalad D-vitaminbrist (cirka 20 nmol/l) och ett samtidigt lågt kalciumintag. Minskad risk för kotfraktur har inte påvisats.

Stora metaanalyser har inte visat en effekt av tillskott med D-vitamin för att öka bentäthet hos personer utan D-vitaminbrist, detta oavsett dos. Höga dagliga doser (100 µg/dag eller högre) av D-vitamin kan däremot leda till sänkt bentäthet.

Supplementering med endast kalcium leder till ungefär 1 % ökning av bentätheten men denna marginella förändring är begränsad till framför allt det första behandlingsåret och ingen ytterligare ökning sker därefter.

Biverkningar

Supplementering med kalcium med eller utan D-vitamin ökar risken för gastrointestinala biverkningar. Kalciumtillskott och höga doser D-vitamin kan orsaka hyperkalcemi framför allt hos personer med nedsatt njurfunktion. Kombinationsbehandling med kalcium och D-vitamin ökar risken för njursten. Studieresultaten är motstridande vad gäller eventuellt ökad kardiovaskulär risk och det finns ingen RCT med ischemisk hjärtsjukdom som primärt utfallsmått.

ÖSTROGEN OCH SELEKTIVA ÖSTROGEN-RECEPTORMODULATORER (SERM)

Menopausal hormonbehandling

Menopausal hormonterapi (MHT) är den nya benämningen för hormonbehandling i klimakteriet och används här som en beteckning för systemisk hormonbehandling med medelpotent östrogen kombinerat med gestagen för kvinnor med kvarvarande uterus eller enbart östrogen som ges till hysterektomerade kvinnor.

Kontraindikationer för MHT innefattar: odiagnostiserad vaginal blödning/misstänkt endometrie-cancer, anamnes på bröstcancer, aktuell djup ventrombos eller lungemboli, aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom, som angina, stroke eller hjärtinfarkt, samt allvarlig pågående gall- eller leversjukdom.

Evidensen och synen på risk-nyttabalansen för hormonbehandling i klimakteriet har nyligen uppdaterats och sammanfattats i aktuella nationella (www.SFOG.se) och internationella riktlinjer.

Rekommendation

I denna rekommendation ges inte generella rekommendationer för menopausal hormonbehandling.

Kvinnor som behandlas med MHT på grund av vasomotoriska symtom och/eller hypogonadism kan anses ha godtagbart frakturskydd och tillägg med benspecifik behandling kan ofta undvaras så länge MHT fortgår (I/A).

Effekt på frakturprevention och bentäthet

Det finns evidens för att behandling med medelpotent östrogen med eller utan gestagen skyddar mot bensköhretsfrakturer inklusive höftfraktur och kotfraktur. Exempelvis visade Women's Health Initiative (WHI)-studien sex färre fall av höftfraktur på 10 000 kvinnor/år med kombinationsbehandling östrogen och gestagen jämfört med placebo.

MHT har även en primärpreventiv effekt vad gäller förlust av benmassa. Effekten på benmassan är dosberoende och avtar snabbt efter avslutad behandling. WHI-studien visade en kvarstående skyddseffekt för fraktur 13 år efter avslutad behandling med kombinerad MHT (Hazard ratio 0,81 (95 % KI 0,68–0,97)).

Biverkningar

Östrogen i tablettform ger ökad risk för venös tromboembolism medan transdermal administrering av östrogen (plåster, gel och spray) inte ökar denna risk.

Kombinerad östrogen-gestagenbehandling ger en durationsberoende riskökning för bröstcancer (relativ risk [RR] 1,3–1,7), medan systemiskt östrogen ensamt ger en mindre riskökning eller ingen riskökning alls (RR 1,0–1,4).

Selektiva östrogenreceptormodulatorer

Selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) som raloxifen har en anti-resorptiv effekt på benmassa hos osteoporotiska kvinnor. Raloxifen har visat en 30-procentig relativ riskreduktion av kotfraktur hos osteoporotiska kvinnor men ej av höftfraktur eller andra icke-vertebrala frakturer. Den absoluta riskreduktionen för kotfrakturer var 3,5 % till raloxifens fördel (6,6 % för raloxifen vs 10,1 % för placebo).

SERM motverkar vidare östrogenreceptorpositiv bröstcancer men kan accentuera klimakteriesymtom samt ökar risken för venös tromboembolism och stroke. Vid förskrivning av SERM ska menopausala symtom samt kardiovaskulära risker särskilt beaktas.

ROMOSUZUMAB – NYTT TILLSKOTT MED BEGRÄNSAD ERFARENHET

Romosozumab är ett nytt läkemedel som godkändes 2019 och erfarenheten av behandlingen utöver kliniska prövningar är ännu mycket begränsad. Behandlingen med romosozumab bör skötas av specialist med god förtrogenhet av osteoporos.

Romosozumab är en humaniserad monoklonal antikropp (IgG2). Den binder och hämmar glykoproteinet sklerostin som normalt utsöndras av de benbildande cellerna, osteocyterna. Hämmningen resulterar i att bennybildningen stimuleras. Även osteoklasternas funktion ändras och benresorptionen minskar. Behandlingstiden är begränsad till tolv månader eftersom effekten avtar vid längre kontinuerlig behandling. Efter slutförd behandling med romosozumab rekommenderas övergång till anti-resorptiv behandling.

Effekt på bentäthet och frakturprevention

Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos ökade bentätheten och frakturrisken minskade hos patienter behandlade med romosozumab i tolv månader följt av alendronat i tolv månader jämfört med patienter som fick enbart alendronat i 24 månader. För radiologiska kotfrakturer var den absoluta riskreduktionen 4,0 % (absolut risk för romosozumab 4,1 % vs alendronat 8,0 %).

Biverkningar

Flera allvarliga kardiovaskulära händelser observerades hos patienter som behandlas med romosozumab jämfört med kontrollpersoner. Romosozumab är därför kontraindicerat hos patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke. Enstaka fall av ONJ har rapporterats.

Behandling av glukokortikoidinducerad sekundär osteoporos

Glukokortikoidinducerad osteoporos är den vanligaste formen av sekundär osteoporos. Enligt internationella studier beräknas cirka 1 % av befolkningen ha långvarig behandling med glukokortikoider peroralt men endast en mindre andel erhåller samtidig behandling med benspecifika läkemedel. Frakturer är en vanlig och allvarlig biverkan vid peroral glukokortikoidbehandling. Riskökningen för fraktur uppkommer redan inom de första behandlingsmånaderna men minskar sedan glukokortikoidbehandlingen har avslutats. Risken för fraktur ökar också med dosen samt behandlingstidens längd. Personer som behandlas med glukokortikoider riskerar att drabbas av frakturer vid högre bentäthetsnivå jämfört med personer med primär osteoporos.

HANDLÄGGNING

Generella principer vid handläggning av glukokortikoid-inducerad osteoporos är att optimera behandlingen av grundsjukdomen med andra läkemedel eller beredningsformer (exempelvis inhalationssteroider vid astma) för att därmed kunna hålla den systemiska glukokortikoid-dosen så låg som möjligt och behandlingstiden så kort som möjligt. Andra orsaker till sekundär osteoporos ska också utredas.

De livsstilsråd som förordas är desamma som vid primär osteoporos.

Faktaruta 3. Generella åtgärder för handläggning av glukokortikoidinducerad osteoporos.

- Optimera behandling av grundsjukdomen
- Lägsta möjliga dos av systemisk glukokortikoid
- Kortast möjliga behandlingstid med systemisk glukokortikoid
- Åtgärda andra riskfaktorer/orsaker till osteoporos/frakturer
- Livsstilsråd, icke-farmakologiska åtgärder, kalcium och D-vitamin

Det finns flera internationella rekommendationer angående vilka av de patienter med glukokortikoid-behandling som bör få benspecifik behandling för att motverka bentäthetsförluster och minska risken för fraktur. På grund av det ofullständiga evidensläget varierar rekommendationerna. Läkemedelsstudier har endast haft bentäthet som primärt utvärderingsmått och inte fraktur.

FRAX kan tillämpas i handläggning av glukokortikoid-inducerad osteoporos/fraktur. Glukokortikoidbehandling ingår i det webbaserade FRAX-verktyget som en dikotom variabel (ja eller nej, ≥ 5 mg peroral prednisolonekvivalent dos/dag i ≥ 3 månader) trots att risken ökar med stigande dos.

Det är viktigt att identifiera vilka personer som bör få förebyggande benspecifik behandling redan vid start av glukokortikoidbehandling. Bentäthetsmätning bör således inte fördröja frakturrisksbedömning och initiering av benspecifik behandling, men remittering för bentäthetsmätning bör ändå ske. Val av benspecifik behandling kan därefter justeras utifrån resultat på bentäthetsmätning och annan utredning.

Patienter som drabbas av en benskörhetsfraktur under pågående glukokortikoidbehandling bör omgående få benspecifik behandling.

När glukokortikoidbehandling avslutas eller efter två till tre års behandling görs en ny frakturrisksvärdering för ställningstagande till justering av behandling mot osteoporos. Behandlingstiden med benspecifikt läkemedel bedöms utifrån den uppskattade risken för framtida fraktur.

REKOMMENDATION

Postmenopausala kvinnor och män ≥ 50 år som bedöms ha en förhöjd risk för fraktur bör erbjudas benspecifik behandling om de behandlas med prednisolon ≥ 5 mg/dag under minst 3 månader (I/A). Förhöjd risk föreligger om patienten har något av följande:

- Tidigare benskörhetsfraktur
- FRAX ≥ 10 %
- T-score i höft eller ländrygg $\leq -1,0$ SD

Utöver dessa grupper har patienter som behandlas med prednisolon med startdos ≥ 30 mg/dag samt kvinnor ≥ 60 år och män ≥ 65 år förhöjd risk för fraktur.

Behandling vid låg risk för fraktur

Lågriskgrupper som inte uppfyller något av angivna kriterier för behandling med benspecifikt läkemedel ges, även vid normalvarierad kost, dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin (IIa/A).

Behandling vid förhöjd risk för fraktur, benspecifika läkemedel

Benspecifika läkemedel vid glukokortikoidinducerad osteoporos doseras på samma sätt som till övriga grupper (se Tabell I). Dagligt tillägg med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin ska ges (I/A).

- Bisfosfonater är förstahandsläkemedel (I/A).
- Denosumab ges vid nedsatt njurfunktion eller intolerans mot bisfosfonater (I/A).
- Teriparatid kan övervägas vid T-score $\leq -2,5$ SD och bör följas av fortsatt benspecifik behandling med benresorptionshämmare (I/B).

Bilaga 1. Evidens och rekommendationsgradering från European Society of Cardiology (ESC)

I LäkeMedelsverkets behandlingsrekommendationer ingår en gradering av den evidens som ligger till grund för innehållet, samt en gradering av rekommendationernas styrka. Graderingen avser experternas bedömning av styrkan i rekommendationerna för läkemedlets plats i terapin i ett nationellt perspektiv.

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nytta, lämpligheten och effektiviteten av given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nytta/effektiviteten med en given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens talar mer till fördel av nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nytta/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.

Evidensnivå	Definition
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och/eller små studier, retrospektiva studier, registerdata.

Deltagarlista

Susanna Althini, med. dr, distriktsläkare

Vårdcentralen Visby Norr, Region Gotland, Visby

Pia Bylund, projektledare, leg. apotekare, utredare

Läkemedelsverket, Uppsala

José Caballero-Corbalán, med. dr, specialist internmedicin och endokrinologi, klinisk utredare**

Läkemedelsverket, Uppsala

Bertil Ekstedt, klinisk farmakolog, distriktsläkare

Läkemedelscentrum, Skellefteå lasarett, Skellefteå

Helena Forsblad D'Elia, överläkare, professor

Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin/Reumatologi, Umeå universitet, Umeå

Ulrika Haglind, leg. Apotekare

Läkemedelsverket, Uppsala

Pär Hallberg, överläkare, docent

Klinisk kemi och farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Margareta Hedström, överläkare, docent

Ortopedkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Lisa Keisu Lennerlöf, representant för osteoporosförbundet

Osteoporosförbundet, Stockholm

Cecilia Larsson Wexell, övertandläkare, docent

Käkkirurgiska kliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund

Angelica Lindén Hirschberg, professor, överläkare gynekologi och reproduktionsmedicin**

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Östen Ljunggren, professor, överläkare

Institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lotta Lundkvist, administratör

Läkemedelsverket, Uppsala

Håkan Melhus, professor, överläkare,

Institutionen för medicinska vetenskaper, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Nilsson*, docent, överläkare

Endokrinsektionen, Medicin, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Johannes Norberg, specialist geriatrik

Palliativ medicin, Skellefteå lasarett, Skellefteå

Peter Nordström, professor, överläkare

Institutionen för samhällsmedicin och rehabilitering, Umeå universitet, Umeå

Britt-Marie Nyhäll Wählin, med. dr, överläkare

Kliniken för reumatologi, Falu lasarett, Falun

Ulf Olsson, bitr. projektledare, apotekare, utredare

Läkemedelsverket, Uppsala

Mats Palmér, docent, specialist endokrinologi

Stockholms sjukvårdsregion, Stockholm

Anna Ramnemark, med. dr, överläkare

Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Hans Ranch Lundin, med. dr, distriktsläkare

Institutionen för Neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Sektionen för allmänmedicin och primärvård, Karolinska Institutet, Huddinge

Elina Rönnemaa, med. dr, specialist geriatrik, senior klinisk utredare

Läkemedelsverket, Uppsala

Helena Salminen, med. dr, docent

Sektionen för allmänmedicin och primärvård, Karolinska Institutet, Huddinge

Maria Sääf, med. dr, överläkare

Institutionen för molekylär medicin och kirurgi, Karolinska Institutet, Stockholm

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket.

Jävsdeklarationer finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@lakemedelsverket.se)

*Deltog till och med januari 2020

**Deltog inte dag 2 på expertmötet

