
Osteoporos – frakturer i sköra ben kan förebyggas

LEO NISKANEN, HEIKKI VALLEALA, TOM PETTERSSON

Osteoporos definieras som en systemisk skelettsjukdom kännetecknad av minskad benhållfasthet på grund av reducerad benvävnad och förändrad benkvalitet. Osteoporos manifesterar sig kliniskt i lågenergifrakturer. WHO definierar osteoporos enligt DXA-mätning som bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga 20–40-åriga kvinnor (T-värde $\leq -2,5$ SD). FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) är en riskkalkyl som utvecklats med stöd av WHO. Utifrån validerade riskfaktorer kan man med FRAX beräkna 10-årssannolikheten för höftfraktur och för de vanligaste osteoporosrelaterade frakturerna. Bland riskfaktorer som är påverkbara och av betydelse för osteoporosrelaterade frakturer är fallbenägenhet en av de viktigaste. I alla åldersgrupper är tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin av central betydelse för benhälsan. Frakturpreventiva insatser är effektivare när de riktas till högriskpatienter. Ju högre den absoluta risken för fraktur är desto mer kostnadseffektiv är den benspecifika läkemedelsbehandlingen.

Antalet äldre personer har som känt ökat kraftigt i västvärlden under det senaste halvsekle. Till följd av detta har också frakturer blivit allt vanligare. I Finland beräknas varje år ske mellan 30 000 och 40 000 frakturer, där osteoporos spelar en viktig roll. Fyra orsaker kan

tänkas bidra till att en åldersrelaterad fraktur inträffar: 1) faktorer som ökar sannolikheten för fall, till exempel balansrubbingar, sjukdomar, läkemedel och miljöfaktorer såsom hala golv, trappor eller trösklar, 2) traumat i sig självt; högre energi innebär större frakturrisik, 3) skelettets förmåga att parera traumats verkan; den förmågan beror på benets egenskaper, bl.a. bentätheten, men benets kvalitet, geometri och storlek spelar också en roll och 4) energiabsorption, till exempel skyddande reflexer eller rikliga mjukdelar hos överviktiga personer. För att minska bördan av fragilitetsfrakturer bör man först och främst uppmuntra primärpreventiva åtgärder. De är i princip (men bara i princip) ganska enkla – fysisk aktivitet i alla åldersgrupper, allsidig kost med tillräckligt stort intag av kalcium och D-vitamin och en säker omgivning samt att bräckliga äldre som är benägna att falla låter bli att inta onödiga läkemedel. De primärpreventiva åtgärderna är sannolikt mycket betydelsefulla även om det är svårt att hitta definitivt vetenskapligt bevis för den positiva effekten av dem. Å andra sidan ökar de individens välbefinnande och oberoende och förebygger många andra krämpor och vanliga sjukdomar. Behandling av osteoporos med läkemedel har visat sig vara effektiv för personer som löper hög risk för frakturer. Men vem ska behandlas med dessa läkemedel, hur länge ska man behandla och hur mycket får läkemedlen kosta?

SKRIBENTERNA

Leo Niskanen är docent och specialist i inre medicin, endokrinologi och geriatrik. Han är ordförande för den arbetsgrupp som har utarbetat God medicinsk praxis-rekommendationen för behandling av osteoporos och koordinerande författare till en uppdaterad version av rekommendationen våren 2014. Han har arbetat bland annat som enhetschef på Fimea (Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet) och är från 2015 överläkare vid Endokrinologiska kliniken vid HUCS.

Heikki Valleala är docent och specialist i inre medicin och reumatologi. Han arbetar som specialistläkare vid Reumatologiska kliniken vid HUCS.

Tom Pettersson är hedersprofessor och specialist i inre medicin och reumatologi. Han är klinisk lärare vid Helsingfors universitet och specialistläkare vid HUCS.

Hur osteoporos ska definieras och därmed diagnostiseras är en ganska komplicerad fråga som i hög grad beror på infallsvinkeln. Klinisk osteoporos definieras som en systemisk skelettsjukdom som kännetecknas av minskad benhållfasthet på grund av minskad benvävnad och förändrad benkvalitet. Den kliniska manifestationen av osteoporos är en lågenergifraktur (oftast fraktur vid fall i samma plan eller från mindre än en meters höjd). De vanligaste lågenergifrakturerna är kot-, höft- och handledsfrakturer, av vilka kotfrakturer kan vara asymtomatiska och kan påträffas t.ex. som bifynd vid radiologiska undersökningar. Därför är kotfrakturer så betydande – deras incidens är underskattad trots att de är de mest betydelsefulla frakturerna ur profylaktisk synvinkel.

Hur diagnostiseras osteoporos?

Det råder ofta förvirring kring begreppet riskfaktor. Man måste skilja mellan riskfaktorer för fraktur och riskfaktorer för osteoporos (som redan i sig är en central riskfaktor för fraktur). Världshälsoorganisationens (WHO) definition av osteoporos (1) baserar sig på bentäthetsmätning (BMD) med s.k. DXA (dual X-ray absorptiometry), men då bör man beakta att osteoporos här ses som en riskfaktor för fraktur och inte som en självständig sjukdom.

Normal bentäthet definieras som bentäthet (BMD, g/cm²) inom -1 standardavvikelse (SD) jämförd med medelvärdet för friska 20–40-åriga kvinnor (T-värde ≥ -1). *Låg bentäthet (osteopeni)* är bentäthet mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för friska 20–40-åriga kvinnor (T-värde < -1 och $> -2,5$ SD). Osteoporos betecknar bentäthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga 20–40-åriga kvinnor (T-värde $\leq -2,5$ SD). *Komplicerad osteoporos* är ett tillstånd med T-värde $\leq -2,5$ och en eller flera lågenergifrakturer.

Om man beaktar att osteoporos är en vanlig folksjukdom som följaktligen bör kunna diagnostiseras så blir det genast komplicerat. Betänk vad det skulle betyda för behandlingen av till exempel hypertension om högt blodtryck skulle definieras som det tryck som är högre än 2,5 standardavvikelser från trycket hos friska unga män och om blodtrycksmätare skulle vara relativt svårtillgängliga. Visserligen har man försökt bedöma frakturrisken med olika metoder, t.ex. genom att mäta tätheten i perifert ben med DXA eller med ultraljud och genom att använda metabola benmarkörer, men tyvärr måste vi i praktiken tillsvidare reda

oss med de nuvarande metoderna.

Det finns ingen definition på osteoporos hos män men i praktiken tillämpar man samma T-värden som för kvinnor. Män får nämligen frakturer lika lätt med samma absoluta bentäthetsvärden (2) och därför kan samma gränsvärden användas.

Diagnostiken omfattar mätning med DXA så att numeriska värden fås för ryggen (lumbalkotorna L1–4 eller L2–4) och höften (lårbenshalsen eller hela lårbenet). Hos äldre personer uppträder felkällor i form av degenerativa förändringar med reaktiva benpålagringar i ländryggen och av förkalkningar i aorta, vilka kan ge vilseledande resultat vid bentäthetsmätningen.

När ska man överväga remiss för bentäthetsmätning? För allmän screening av befolkningen saknas vetenskaplig grund. God medicinsk praxis rekommenderar att DXA övervägs när patienten tidigare har haft en lågenergifraktur, har andra sjukdomar eller har riskfaktorer för fraktur (här kan man ha hjälp av FRAX, se nedan), man misstänker osteoporos på basis av radiologiska undersökningar eller om patientens kroppslängd har minskat mer än 5 cm. Hos medelålders personer kan DXA-mätning vara önskvärd redan när kroppslängden minskat med mindre än 5 cm.

Riskfaktoranalys av fraktur – FRAX

FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) är en riskkalkyl som utvecklats med stöd av WHO. Utifrån validerade riskfaktorer kan man med FRAX beräkna 10-årssannolikheten för höftfraktur och för de vanligaste osteoporotiska frakturerna (höft, handled, överarm eller klinisk kotfraktur) (3–4). FRAX kan användas med eller utan bentäthetsmätning av höftleden. I den nyligen uppdaterade rekommendationen för God medicinsk praxis anges tröskelvärden för behandling utifrån finländska FRAX-sidor som i sin tur är baserade på de riktlinjer som Storbritanniens National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) dragit upp och på finländska patienters FRAX-fraktursannolikhet. FRAX är ett enkelt och informativt hjälpmedel när man bedömer patientens frakturrisken men kalkylen kan aldrig ersätta den kliniska bedömningen. FRAX kan vara till hjälp när det gäller att upptäcka högriskpatienter som bör bedömas kliniskt med tanke på riskkontroll, men läkemedelsbehandling som baseras enbart på ett högt FRAX-värde är kontroversiell. Man måste konstatera att FRAX-kalkylen domine-

ras av de centrala riskfaktorerna ålder, tidigare fraktur och låg bentäthet.

Primär eller sekundär osteoporos?

Osteoporos kan inte diagnostiseras med laboratorieprov men proven behövs för att man ska kunna utesluta sekundär osteoporos. Med sekundär osteoporos avses osteoporos som i större eller mindre utsträckning är orsakad av någon sjukdom eller av läkemedel, bland vilka glukokortikoider utan tvekan är de viktigaste (GIOP, glucocorticoid induced osteoporosis). Här spelar också sannolikheten en viss roll: möjligheten är större att män eller premenopausala kvinnor har sekundär osteoporos som orsak till sin frakturbenägenhet, men möjligheten av sekundär osteoporos bör beaktas hos alla osteoporospatienter, och speciellt hos dem som har snabbt framskridande osteoporos eller ytterst låg bentäthet. Många sjukdomar och andra tillstånd kan ligga bakom osteoporos (Tabell I). Diagnosen baserar sig först och främst på den kliniska undersökningen (anamnes och status), men följande laboratorieprov ska enligt God medicinsk praxis tas på alla: sänka, blodstatus, kalcium och kreatinin i plasma, beräkning av den glomerulära filtrationshastigheten, GFR), testosteron i plasma hos män och 25(OH)D-vitamin i plasma eller serum. De här proven kan väcka misstanke om t.ex. myelom, primär hyperparatyreos (hyperkalcemi), kronisk njursvikt och osteomalaci. Dessutom bör man överväga att undersöka tyreoidfunktionen och bestämma antikroppar för att påvisa celiaki. Beroende på fynden i den kliniska undersökningen bör man överväga mer omfattande laboratoriediagnostik, men den kan överlåtas till den specialiserade sjukvården om en stark klinisk misstanke om sekundär osteoporos kvarstår.

Behandling av osteoporos

Icke-farmakologisk behandling

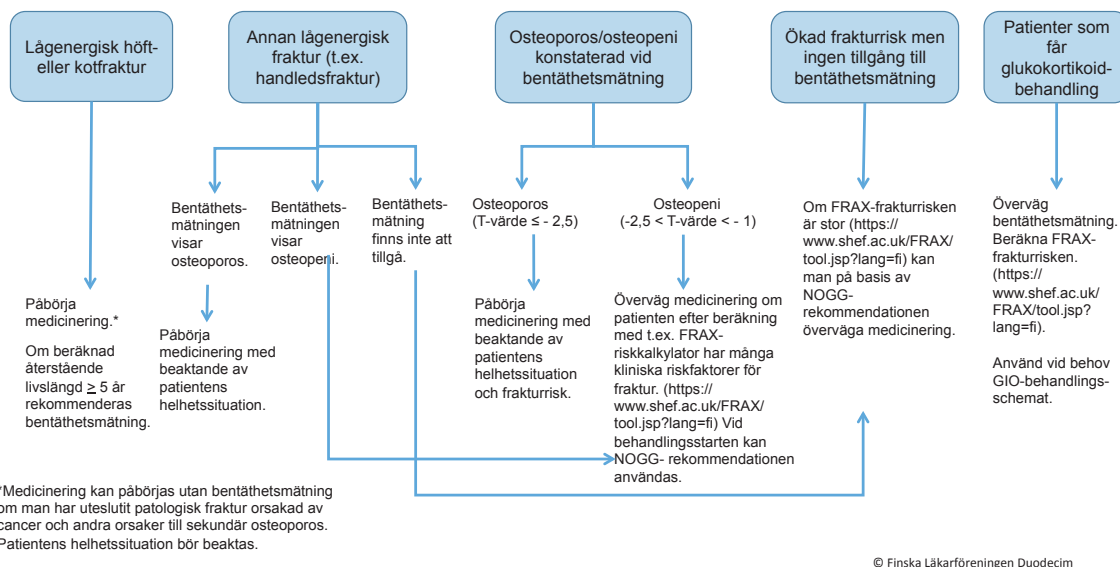
Bland riskfaktorer som är påverkbara och av betydelse för osteoporosrelaterade frakturer är fallbenägenhet en av de viktigaste, men fallbenägenheten är kopplad till andra riskfaktorer såsom låg kroppsvikt och dålig nutrition, brist på D-vitamin, rökning, stort alkoholintag och fysisk inaktivitet. För äldre personer är det viktigt att regelbundet träna muskelstyrkan och göra övningar för att förbättra balansen. För osteoporospatienter är undernäring och låg kroppsvikt viktigare frågor än övervikt

Tabell I. Orsaker till sekundär osteoporos.

- Läkemedel (glukokortikoider, heparin osv.)
- Reumatoid artrit och andra inflammatoriska ledsjukdomar
- Hypogonadism
- Primär hyperparatyreos
- Diabetes mellitus
- Kronisk njursvikt
- D-vitaminbrist
- Hypertyreos
- Hyperkortisolism (Cushings syndrom)
- Kronisk hyponatremi
- Kronisk leversjukdom
- Idiopatisk hyperkalciuri
- Celiaki, inflammatoriska tarmsjukdomar, svår laktosintolerans (utan kalciumsubstitution)
- Cancer (i synnerhet multipel myelom, prostatacancer efter kastrationsbehandling, skelettmetastaser)
- Organtransplantation

och fetma. Det enklaste sättet för patienterna att följa nutritionsstatus är att de regelbundet väger sig och noterar eventuella förändringar. Ju snabbare avmagring desto större skäl finns det att misstänka försämrad nutritionsstatus. Höftskydd minskar risken för höftfraktur, men bara när skyddet används; alltså ganska sällan.

I alla åldersgrupper är tillräckligt intag av kalcium och D-vitamin av central betydelse för behälsan. I genomsnitt är intaget av kalcium bland finländarna rikligt, men vissa utsatta grupper får inte tillräckligt kalcium med födan. Mjölksprodukter är den viktigaste kalciumkällan och en riskgrupp utgörs av personer som inte använder mjölksprodukter. Intaget av kalcium är ganska lätt att bedöma (en enkel kalkylator finns på God medicinsk praxis www.terveysportti.kaypahoito/osteoporoosi). En osteoporospatient bör få i sig 1 000–1 500 mg kalcium per dygn. Den som inte får tillräckligt kalcium med kosten behöver kalciumpreparat. Både kalcium och D-vitamin bör förskrivas vid behandling av osteoporos, för i nästan alla studier med dessa preparat har kalcium och D-vitamin använts samtidigt. Debatten kring D-vitamin har varit livlig, men hur mycket var och en behöver har det inte kunnat ges ett entydigt svar på. De nordiska näringsrekommendationerna (www.slv.se) rekommenderar intag av 10 ug hos vuxna och 20 ug hos personer över 75 år. Faktum är att många äldre patienter med osteoporos har mycket låga D-vitaminhalter och rutinmässig behandling med D3-vitamin höjer inte nivåerna till de önskvärda. Därför rekommenderas man



Figur 1. Indikationer för läkemedelsbehandling av osteoporos.

mäta 25(OH)D-vitaminnivåer i plasma eller serum. Serumnivåer under 50 nmol/l klassificeras som brist på D-vitamin och nivåer lägre än 25 nmol/l som svår brist. Tillräckliga serumnivåer ligger på 50–75 nmol/l och idealiska på 75–120 nmol/l. Hur mycket D-vitamin man behöver är ganska svårt att bedöma; 1 µg D-vitamin höjer kalcidiolhalten i serum med 1–2 nmol/l, men de individuella variationerna är stora.

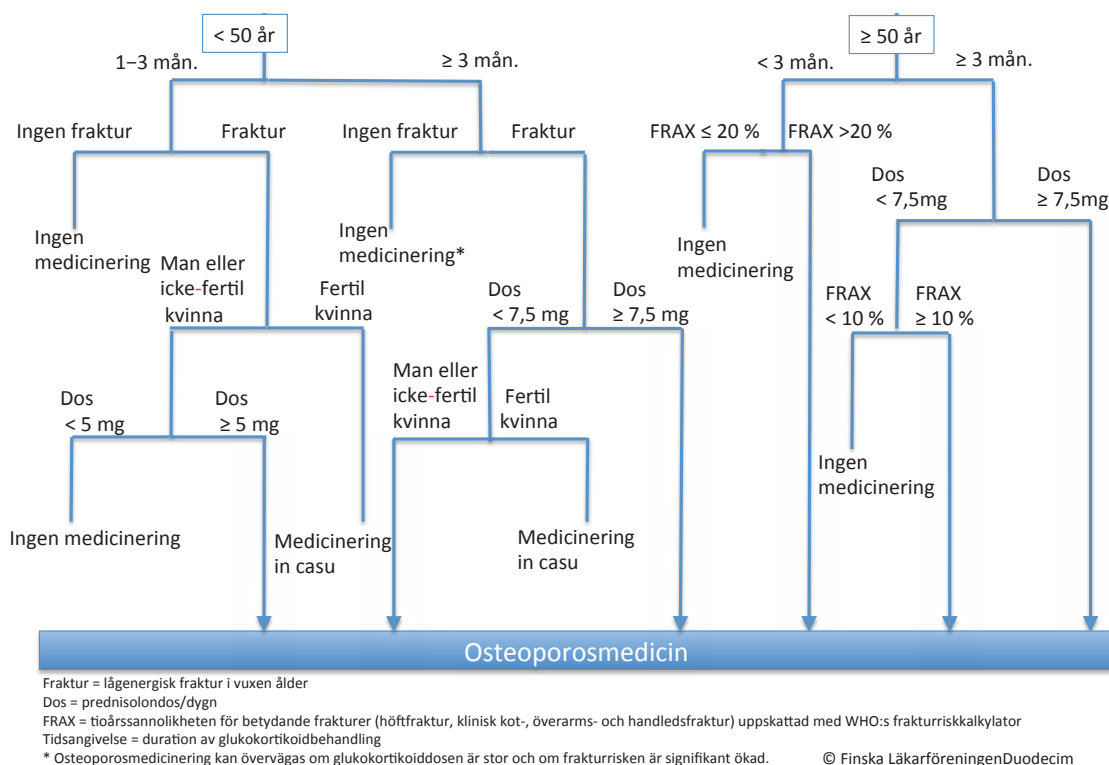
Att utföra perkutan vertebro- eller kyfoplastik vid akut kotkompression som beror på osteoporos är numera i motvind. Socialstyrelsen i Sverige konstaterar (5) att dessa kirurgiska åtgärder inte har någon långvarig effekt på smärta, funktion eller livskvalitet. De här slutsatserna är baserade på kontrollerade studier (6–7) där perkutan vertebroplastik jämförs med en ”sham”-injektion, som innebar exakt samma process förutom injektion av bencement i den frakturerade kotan. I studierna sågs ingen skillnad i smärtlindring eller ryggfunktion hos dem som undergick vertebroplastik eller inte gjorde det. Det här utesluter dock inte att det kan vara till nytta att behandla vissa grupper av patienter, till exempel personer med svår akut smärta och starkt deformerad akut kotfraktur, men nyttan av denna behandling måste också kunna visas av framtida vetenskapliga studier.

Farmakologisk behandling

Endast de läkemedel som i kontrollerade studier har visats förebygga radiologiska eller kliniska osteoporotiska frakturer kan rekommenderas för behandling av osteoporos. Det

räcker inte med att behandlingen ökar bentätheten i rygg och höft. Utöver benspecifika läkemedel kan man hos 50–60-åriga kvinnor använda postmenopausal hormonbehandling när det också finns någon annan indikation – till exempel besvärliga menopausala symptom. Skelettspecifika läkemedel som vanligen används tillsammans med kalcium och D-vitamin mot osteoporos är bisfosfonater (alendronat, risedronat och zoledronsyra), denosumab, strontiumranelat och bisköldkörtelhormon (paratyreoideahormon). Behandlingen med benspecifika läkemedel måste baseras på en sammanvägd riskbedömning; riktlinjerna för indikationerna enligt God medicinsk praxis framgår av Figur 1. När man gör en klinisk bedömning efter anamnes och klinisk undersökning bör man alltid försöka ta reda på om patienten har haft en tidigare lågenergifraktur. Det är inte alltid lätt att avgöra om patienten har haft en kotkompression – här kan slätröntgen av bröst- och ländrygg vara av värde. Om man bedömer att frakturrisiken är hög och det är svårt att göra DXA-mätning, kan benspecifikt läkemedelsbehandling inledas om en FRAX-riskkalkyl kombinerad med NOGG-riktlinjer (National Osteoporosis Guideline Group, Storbritannien, länk via God medicinsk praxis) rekommenderar en sådan behandling.

Valet av benspecifikt läkemedel bör ske individuellt på basis av den kliniska undersökningen och riskbedömningen, andra sjukdomar, graden av osteoporos och patientens önskemål (inom God medicinsk praxis finns för varje



Figur 1. Grundläggande behandling av osteoporos.

benspecifikt läkemedel ”trafiksinaler”, som förhoppningsvis gör det lättare att välja det bästa alternativet för osteoporospatienten).

Det har skett många förändringar i läkemedelssortimentet de senaste åren. Denosumab har kommit ut på marknaden, men nasalt kalcitonin har försvunnit från marknaden på grund av säkerhetsskäl och östrogenreceptormodulatoren raloxifen troligen på grund av ringa användning. Användning av strontiumrelat har av säkerhetsskäl begränsats kraftigt av läkemedelsmyndigheterna.

Kalcitonin – farväl till ett gammalt läkemedel

När Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) för två år sedan granskade nyttan och riskerna med kalcitoninbehandling pekade resultaten på en viss ökad risk för cancer vid långtidsbehandling. Följaktligen bör läkemedel som innehåller kalcitonin endast användas för korttidsbehandling, och därför togs kalcitonin i nässprayform, som bara var godkänt för behandling av osteoporos, bort från marknaden. Kalcitonin kan användas som injektion eller infusion vid andra sjukdomstillstånd, men behandlingen bör begränsas till kortast möjliga tid och lägsta effektiva dos. Innan bisfosfonaterna kom ut på marknaden var

kalcitonin det enda benspecifika läkemedlet och länge var kalcitonin ett ”säkert” alternativ för särskilda grupper som inte kunde använda bisfosfonater. Till kalcitoninets effekter hörde också smärtlindring. Det var på marknaden i decennier trots att dess verkliga frakturförbyggande effekt knappast var vetenskapligt bevisad. Men att kalcitoninet togs bort från marknaden av säkerhetsskäl är en påminnelse om att ett läkemedels säkerhetsprofil aldrig är slutgiltigt fastställd; den utvecklas och förändras med tiden.

Bisfosfonater – gyllene standard

Bisfosfonater, d.v.s. syntetiska pyrofosfatanaloger, har länge varit den grundläggande gruppen läkemedel mot osteoporos. De minskar benresorptionen genom en direkt effekt på osteoklasterna (alltså de ”benätande” cellerna). Dessutom inverkar de på mikroarkitekturen i benet och förhindrar förlust av benmassa. Bisfosfonater binder sig till aktiv benyta och åstadkommer en tidig minskning av aktiviteten i remodelingsenheterna. Existerande resorptionskaviteter fylls med nytt ben och därigenom ökar benmassan (8). I tarmen absorberas bisfosfonater bara till en bråkdel (ungefär 1 procent) och också den bråkdelen

minskas starkt av samtidigt intag av föda och läkemedel. Bisfosfonater ska därför tas på fastande mage och med enbart vatten. Bisfosfonaterna elimineras snabbt via njurarna, men över hälften av dosen blir länge kvar i skelettet. Den frakturprebyggande effekten har i omfattande kliniska studier visats sig vara bäst i fråga om kotfrakturer och perifera (alltså inte kotfrakturer) frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos och med tidigare kotkompressioner och/eller låg bentäthet i rygg eller höft. För bisfosfonatgruppen i dess helhet kan man se en relativ riskreduktion för kotkompression på omkring 50 procent. Data för höftfrakturer är inte så entydiga, eftersom antalet höftfrakturer i kliniska studier har varit ganska lågt. I fråga om alendronat och risedronat har den frakturprebyggande effekten visats med daglig dosering. Behandling med en tablett en gång i veckan får stöd i resultat från bentäthetsmätningar och ger färre gastrointestinala biverkningar. Zoledronsyra är ett effektivt bisfosfonatpreparat, som ges som årlig injektionsbehandling.

Det har diskuterats hur länge patienter kan behandlas med bisfosfonater utan risk för säkerheten. Frågan är om en tillräckligt långvarig hämning av osteoklasterna kan leda till ett ökat antal mikroskador i benen, hypermineraliserad benvävnad och paradoxalt höjd frakturrisik. I kliniska uppföljningsstudier har man inte kunnat påvisa ökad incidens av frakturer hos patienter som fått alendronat upp till tio år. På grund av den långa retentionstiden för bisfosfonater i skelettet rekommenderas det att behandlingen sätts ut tillfälligt eller permanent efter tre till fem års medicinering. Detta beslut bör grundas på patientens frakturrisik och ålder. Bisfosfonater har olika affinitet till hydroxiapatit. Den största affiniteten har zoledronsyra och längden av behandlingen kan utvärderas i vissa fall redan efter tre år.

Två speciella problem har uppstått och varit föremål för livlig diskussion: atypiska lårbensfrakturer och käkbensnekroser, vilka kan uppkomma vid behandling med bisfosfonater. Atypiska frakturer i lårbensskafet kan inträffa efter minimalt eller inget trauma alls och långvarig behandling medför större risk (9–10). En del patienter känner smärta i lår eller ljumske flera veckor eller månader före en komplett fraktur. Under denna tid visar röntgenbilden ofta tecken på stressfraktur. Frakturerna kan rentav vara bilaterala. Patienter som behandlas med bisfosfonater bör uppmanas att kontakta sjukvården om de får smärta i lår, höft eller ljumske. Sådana symtom

ska alltid utredas som stressfrakturer. Beslutet att avsluta bisfosfonatbehandling på patienter med misstänkt atypisk femurfraktur bör ske utgående från en individuell bedömning av nyttan i relation till risken.

Det diagnostiska kriteriet för bisfosfonatrelaterad käknekros är ett område av blottlagt eller nekrotiskt käkben under längre tid än åtta veckor hos en patient som inte fått strålbehandling, men som behandlas eller tidigare har behandlats med bisfosfonater. Många patofysiologiska mekanismer kan medverka till uppkomsten av käknekros. Det är inte klarlagt om infektion, hämmad benomsättning eller någon annan mekanism spelar den viktigaste rollen. Incidensen av käknekros är betydligt lägre vid behandling av osteoporos än vid intravenös behandling av cancerpatienter med bisfosfonater (11). Enligt en nyligen publicerad svensk undersökning är frekvensen av käknekros 68 per 100 000 patientår (12). I princip handlar det om en riskökning av samma nivå som i fråga om atypiska lårbensfrakturer, och risken ökar med behandlingstiden. Tandingrepp tycks vara en väl dokumenterad riskfaktor liksom också bisfosfonaternas effekt och administreringssätt samt den kumulativa dosen. God munhygien och regelbundna besök hos tandläkare rekommenderas vid behandling med bisfosfonater.

Risken för käkbensnekros och atypiska lårfrakturer bör vägas mot de förväntade positiva effekterna vid långtidsbehandling. Den optimala behandlingstiden med bisfosfonater vid osteoporos är inte fastställd men idag kan man rekommendera en behandlingstid på 3–4 år initialt och därefter behandlingssuppehåll i 1–2 år. Eventuell fortsatt behandling bör utvärderas kontinuerligt utgående från varje patients individuella nytta i relation till riskerna, åtminstone om behandlingstiden överstiger fem år.

Denosumab – en lovande nykomling

Denosumab är ett biologiskt läkemedel i form av en monoklonal human antikropp mot RANK-liganden. RANK-liganden aktiverar osteoklasterna att resorbera ben. Denosumab blockerar RANK-liganden och antagoniserar därigenom osteoklasternas differentiering och funktion. Denosumab injiceras subkutant var sjätte månad och åstadkommer en kraftig hämning av benresorptionen, som i kliniska fas III-studier har visats ha en lika god fraktur-reducerande effekt som injektionsbehandling med zoledronsyra. Eftersom denosumab hämmar benresorptionen är det kanske inte förvånande att samma allvarliga biverkningar som har kopplats till bisfosfonater, nämligen

käknekros och atypiska lårfrakturer, också har förknippats med denosumab. I motsats till bisfosfonater lagras denosumab inte i skelettet och till exempel benomsättningsmarkörerna sjunker till samma nivåer som före behandlingen inom nio månader efter den sista dosen.

Anabol behandling av osteoporos har varit på önskelistan redan länge

Anabol behandling stimulerar osteoblasterna till ökad syntes av ben. Behandlingen har en lång historia – till exempel fluorid och tillväxthormon har undersökts kliniskt, men ingen fraktur reducerande effekt har kunnat visas. Det enda verkligen anabola läkemedlet på marknaden är teriparatid (PTH 1-34) som är ett fragment av paratyreoideahormon (PTH 1-84; också den här formen har varit på marknaden). Teriparatid ges som dagliga subkutana injektioner. Det stimulerar i hög grad benbildningen främst i trabekulärt ben samt åstadkommer en övertygande minskning av antalet kotkompressioner. Behandlingen pågår 24 månader och därefter fortsätter man vanligen med antiresorptiv behandling. Behandling med teriparatid är dyr och bör påbörjas i samråd med en specialist efter noggrann bedömning. Den kommer i fråga vid komplicerad osteoporos och även vid GIOP. Inom den närmaste framtiden torde vi ha flera alternativa läkemedel för anabol behandling.

Strontium – anabol substans och hämmare av benresorption men för vem?

Strontiumranelat är ett salt där strontiumjonen är den principiella verksamma komponenten. Strontium hämmar benresorptionen och kan eventuellt även stimulera benbildning. Studier har visat en fraktur reducerande effekt i fråga om kotkompressioner och en minskning av antalet höftfrakturer och perifera frakturer vid behandling av osteoporos hos äldre kvinnor. Strontiumranelat doseras i form av en dospåse på 2 gram dagligen. Till biverkningarna hör ökad risk för djup ventrombos samt svårare hudreaktioner av typ DRESS ("Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms"). DRESS är ett potentiellt livshotande syndrom och karaktäriseras av hudreaktioner, feber, eosinofili, lymfknutstörning och systemmanifestationer såsom hepatit, interstitiell nefropati och interstitiell lungsjukdom. De kliniska symtomen uppträder vanligen inom 3–6 veckor efter behandlingsstart. Europeiska läkemedelsmyndigheten har nyligen begränsat användningen av strontiumranelat eftersom

man vid utvärdering av säkerhetsdata har identifierat en risk för hjärt-kärlsjukdom inklusive hjärtinfarkt. Strontium ska endast ges för att behandla svår osteoporos hos postmenopausala kvinnor och hos män med hög risk för frakturer, för vilka behandling med andra osteoporosläkemedel inte är möjlig på grund av kontraindikationer eller intolerans. Strontium ska inte ges patienter med känd, aktuell eller genomgången ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom eller patienter med okontrollerat högt blodtryck. Beslut om behandling ska i fortsättningen grundas på en bedömning av patientens individuella risker. Patientens risk att drabbas av hjärt-och kärlsjukdom ska utvärderas innan behandlingen påbörjas och därefter regelbundet, vanligen med 6–12 månaders mellanrum. Behandlingen ska avbrytas om patienten drabbas av ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom, cerebrovaskulär sjukdom eller högt blodtryck som inte kan kontrolleras. Eftersom de här sjukdomarna är mycket vanliga hos patienter med osteoporos och eftersom strontium är andra eller tredje linjens läkemedel, kan man förutspå att dess framtid kanske inte är så ljus.

GIOP

Den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos är tablettbehandling med glukokortikoider. Glukokortikoider minskar upptaget av kalcium i tarmen och ökar risken för brist på könshormon. En central faktor i patogenesen vid GIOP är glukokortikoiders direkta verkan på bencellerna. Glukokortikoider ökar reversibelt osteoklasternas nedbrytande verkan på benvävnaden. Detta förklarar den snabbt sjunkande bentätheten efter att glukokortikoidbehandling påbörjats. Glukokortikoider ökar däremot osteoblasternas och osteocyternas programmerade celledöd och försvagar därmed deras funktion (13). Bennybildningen minskar och hämningen av osteocyternas funktion kan leda till att mikroskador anhopas i benet, vilket försämrar benets biomekaniska kvalitet. Därmed höjer glukokortikoidbehandling frakturrisken också genom mekanismer som inte är relaterade till förändringar i bentätheten. Frakturer hos personer som får kortisonbehandling uppträder vid en högre bentäthet än hos personer som inte fått kortison, vilket innebär att ett högre BMD indicerar behandling med benspecifika läkemedel (13).

Viktigt med tanke på prevention och behandling av GIOP är att bisfosfonater liksom

östrogen skyddar osteocyterna mot celldöd förorsakad av glukokortikoider (13). Då bisfosfonaterna också hämmar benresorption är bisfosfonater ett logiskt val som preventiv terapi de två första åren av glukokortikoidbehandlingen när osteoklasternas aktivitet är accelererad. Bisfosfonater, som reducerar antalet kotfrakturer med ca 40 procent, är förstahandsmedicin vid profylaktisk behandling av kortisoninducerad osteoporos (13). Preliminära resultat visar att också ett annat läkemedel med osteoklasthämmande effekt, denosumab (se ovan), kunde lämpa sig för behandling av GIOP (14).

Eftersom glukokortikoider inte bara hämmar osteoblaster utan också osteoklaster bör anti-resorptiva medel såsom bisfosfonater användas med försiktighet ett par år efter påbörjad glukokortikoidbehandling. Att ytterligare inhibera benresorptionen i detta skede då benomsättningen är nedsatt kan nämligen öka risken för atypiska lårfakturer (15). I en jämförande studie från 2008 kunde man påvisa nyttan av anabolt verkande behandling i den kroniska fasen av GIOP, när benomsättningen är minskad.

När behandling med glukokortikoider inleds ska patienten bedömas även med avseende på övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur. Man bör överväga anti-resorptiv behandling parallellt med glukokortikoider, särskilt för patienter med andra riskfaktorer (se Figur 2). När kortison inleds som behandling för t.ex. polymyalgia rheumatica kan man på samma gång påbörja bisfosfonater, oberoende om man har gjort DXA-mätning eller inte. Tillskott av kalcium och D-vitamin bör ges alla som behandlas med steroider.

Behandling av osteoporos – inte enbart medicinering

Behandling av äldre med osteoporos och osteoporotiska frakturer bör vara mångdimensionell och inkludera ställningstagande till behandling med osteoporosläkemedel, fallriskbedömning, d.v.s. bedömning av hemmiljön och medicinering som i onödan ökar risken för fall, och ställningstagande till ytterligare hjälpmedel för att minska frakturrisken, såsom höftskydd. Fysisk aktivitet inklusive balans- och muskelträning och förbättrade levnadsvanor är av stort värde. Frakturpreventiva insatser är effektivare när de riktas till högriskpatienter (FRAX). Ju högre den absoluta risken för fraktur är desto mer kostnadseffektiv är den benspecifika läkemedelsbehandlingen. A och

O när man möter patienten med lågenergisk fraktur eller osteoporos relaterad fraktur är att alltid överväga vidare undersökningar. Vanligen behandlas frakturpatienter på akutmottagning och därifrån bör de smidigt kunna slussas vidare till egentliga osteoporosundersökningar. Många sjukhus har goda erfarenheter av s.k. osteoporos – eller fraktursjukskötare, som handlägger den här processen.

Patientfall: En 75-årig kvinna

Patienten remitteras till endokrinologiska polikliniken för svår osteoporos. Släkt: modern hade också svår osteoporos. Anamnes: Menopaus i 40-årsåldern. Längd då 166 cm. Tyreoidektomi på 1950-talet och sedan dess tyroxin. År 2007 visade bentäthetsmätning osteopeni och år 2009 osteoporos. Sedan 2009 har hon använt kalcium, D-vitamin och alendronat. År 2010 drabbades patienten av en fraktur i handleden på grund av ett litet trauma. Dessutom insjuknade hon 2011 i polymyalgia rheumatica och behandling med metylprednisolon 16 mg/dygn inleddes. Dosen sänktes successivt, stabiliserades på 4 mg/dygn och medicineringen avslutades efter tre år. Eftersom hon började få svårt att andas utfördes i maj 2012 en spirometri som visade på svår ventilationsnedsättning. Samtidigt upptäcktes kompressionsfrakturer i lumbalkotorna L2 och L3 på lungröntgen och en månad senare en fraktur i bröstkotan Th12. Sedan dess har hon använt stödkorsett. För smärtor i övre delen av ryggen har patienten behövt paracetamol och oxikodon. Hon kan inte sova när hon ligger på rygg och har fått problem med magen.

Patienten är en liten och spröd kyfotisk kvinna (vikt 52 kg, längd 152 cm, - 14 cm minskning). Blodstatus, sänkningsreaktion, lever- och njurfunktion, blodglukos och sköldkörtelprov är normala. Halterna av joniserat och totalt kalcium, parathormon, 25-D-vitamin (129 nmol/) och de biokemiska markörerna för osteoporos PINP i serum och INTP i urin ligger alla inom normala gränser alternativt visar inga kliniskt signifikanta avvikelser. I undersökningarna ses inga tecken på malabsorption, multipelt myelom eller någon annan cancer. Hormonmätningar visar en intakt binjurefunktion.

Problem och plan: Snabbt fortskridande osteoporos. Trots alendronatbehandling har patienten fått nya kotkompressioner. Behandling med teriparatid påbörjas. Om

ett år tas nya röntgenbilder av bröst- och ländrygg samt görs en bentäthetsmätning.

Kommentar: Patienten har svår osteoporos i ryggraden, d.v.s. i trabekulärt ben. Osteoporosen har framskridit trots adekvat behandling med alendronat som hämmar benresorptionen. Nu inleds anabol behandling i form av teriparatid som stimulerar de benbildande osteoblasterna till ökad syntes av framför allt trabekulärt ben. Behandlingen varar 24 månader och därefter fortsätter man vanligen med antiresorptiv behandling. Det främsta syftet med behandlingen är att hindra att nya frakturer tillstöter. Därigenom kan patientens livskvalitet och funktionsförmåga bevaras och förbättras. Vid sidan av den farmakologiska behandlingen får man inte glömma åtgärder för att minska risken för fall. Vidare bör man understryka vikten av adekvat näringsintag och uppmuntra till fysisk aktivitet inklusive balans- och muskelträning.

Kärnbudskap: Kotfrakturer ska tas på allvar. De försämrar kraftigt livskvaliteten och kan förutom smärta orsaka följdverkningar av mångahanda slag, bland annat minskad fysisk aktivitet, andningssvårigheter samt mag-tarmproblem och därigenom bristfälligt näringsintag.

Docent Camilla Schalin-Jäntti tackas för samarbetet i fråga om fallbeskrivningen.

Leo Niskanen leo.niskanen@hus.fi

Heikki Valleala heikki.valleala@hus.fi

Tom Pettersson tom.pettersson@hus.fi

Inga bindningar

Summary

Osteoporosis – fractures in fragile bones can be prevented

In Finland 30 000 to 40 000 fractures annually are attributable to osteoporosis. Osteoporotic fractures are associated with loss of independence, morbidity, and mortality. Bone mineral density measurements with dual-energy x-ray absorptiometry should be reserved for high-risk patients like those with fragility fractures or with high FRAX score. Secondary causes for osteoporosis should be excluded. Prevention and care of osteoporosis include adequate nutrition, calcium and vitamin D, physical activity, and cessation of smoking. Drug treatment should be given only to high-risk patients. Antiresorptive agents like bisphosphonates and denosumab are most commonly used, with anabolic teriparatide for the most severe cases.

Referenser

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
2. Kanis JA et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1033–46. Epub 2007 Feb 24. Review.
3. Kanis JA et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX–assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395–408.
4. Kanis JA et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011;22:2395–411.
5. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – stöd för styrning och ledning. 2012. Socialstyrelsen. Artikelnummer: 2012-5-1. ISBN 9789187169328. www.socialstyrelsen.se
6. Buchbinder, R et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557–568.
7. Kallmes, DF et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569–579.
8. Eastell R, Walsh JS, Watts NB, Siris E. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2011 Jul;49(1):82-8. doi: 10.1016/j.bone.2011.02.011. Epub 2011 Feb 22. Review.
9. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37. [Erratum, *N Engl J Med* 2011;365:1551, 2012;367:582.]
10. Schilcher S, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of Atypical Femoral Fracture during and after Bisphosphonate Use. *N Engl J Med* 2014;371:974–976.
11. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938–56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.051. Epub 2014 May 5.
12. Ulmner M, Jarnbring F, Törning O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jan;72(1):76–82. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.221. Epub 2013 Aug 29.
13. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–137.
14. Dore RK, Cohen SB, Lane NE et al., Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010;69:872–875.
15. Teitelbaum SL, Seton MP, and Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum* 2011;63:325–328.