

VÅRDPROGRAM OSTEOPOROS

I REGION BLEKINGE

”Starka ben hela livet!”

Utarbetat av:

Béla Cseke överläkare, endokrinolog, Medicinkliniken

Josefine Hessbo endokrinsjuksköterska, Medicinkliniken

Madelén Vilhelmsson osteoporossjuksköterska, Ortopedkliniken

Sandra Gummesson osteoporossjuksköterska, Ortopedkliniken

Marie Gäfvert sjukgymnast, Sjukgymnastik Karlshamn

Draga Belciugan Svensson familjeläkare, Ronneby vårdcentral

Helena Ringborn Ordförande i läkemedelskommittén, familjeläkare, Jämfö vårdcentral

Rebecca Ruben familjeläkare, Jämfö vårdcentral

Innehåll

Förkortningar	3
Diagnos	4
Frakturrisksbedömning och klinisk basutredning	5
Bentäthetsmätning	6
Behandling	9
Icke-farmakologisk behandling	9
Läkemedelsbehandling	12
Behandling hos de mest sjuka äldre	17
Kortisonutlöst osteoporos	18
Referenser	21
Bilagor	21

Förkortningar:

BMD	Bone Mineral Density, anges vid bentäthetsmätning
DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry, bentäthetsmätning
T-score	Patientens bentäthet rapporteras i T-score, som utgör skillnaden i standarddeviationer (SD) mellan patientens bentäthet och genomsnittet hos unga friska. T-score ska användas för postmenopausala kvinnor och män, äldre än 50 år. För övriga ska Z-score användas.
Z-score	Utgör skillnaden i standarddeviationer (SD) mellan patientens bentäthet och genomsnittet hos en ålders- och könsmatchad population.
VFA	Vertebral Fracture Assessment (sidobild av ryggraden)
TBS	Trabecular Bone Score. Ger information om benvävnaden i kotorna.
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool. En webbaserad kostnadsfritt riskkalkulator, vilket anger risken för fragilitetsfraktur under de närmaste 10 åren. Siffran anges i procent.
MOF	Major Osteoporosis Fractures

Syftet med detta vårdprogram är att reducera förekomsten av osteoporosrelaterade frakturer bland personer som har hög frakturrisik. Både DXA och FRAX är viktiga hjälpmedel för att utföra en helhetsbedömning på individnivå och kunna identifiera de flesta personer som kräver frakturförebyggande åtgärder och läkemedelsbehandling. DXA är ett viktigt hjälpmedel för beslut om behandling, dock inte obligatoriskt i alla patientfall.

Diagnos

Enligt WHO: T-score klassificering med hjälp av bentäthetsmätning (DXA)

- Normal benmassa: T-score ≥ -1.0 ,
- Osteopeni: T-score mellan -1 och -2.5,
- Osteoporos: T-score ≤ -2.5 (Det lägsta värdet är diagnosgrundande.)
- Manifest / svår osteoporos: T-score ≤ -2.5 med fragilitetsfraktur.

Benskörhetsfraktur / fragilitetsfraktur / lågenergifraktur definieras som fraktur som uppstår spontant eller vid lågenergitrauma motsvarande fall i samma plan. Benskörhetsfrakturer uppkommer främst i höft, kota, bäcken, överarm och handled. T-score används vid DXA-mätning hos peri- och postmenopausala kvinnor samt hos män över 50 års ålder. T-score utgör skillnaden i standarddeviationer (SD) mellan patientens bentäthet och genomsnittet hos unga friska.

Hos premenopausala kvinnor samt hos män under 50 års ålder används Z-score i stället för T-score. Vid Z-score ≤ -2.0 bedöms personen ha lägre bentäthet än förväntad för kön och ålder. För att ställa diagnosen osteoporos hos unga individer krävs både klinisk signifikant fraktur och ett Z-score ≤ -2.0 vid DXA-mätning.

Behandlingsindikation avgörs dock inte av diagnosen osteoporos utan av patientens frakturrisik.

Frakturrisksbedömning

Riskvärderingen måste vara individuell, således kvalitativ med avseende på andra sjukdomstillstånd och hälsosituation och därmed ta hänsyn till patientens sammantagna riskprofil.

De största riskfaktorerna är ålder och genomgången fraktur.

Kvantifiering av risk görs med FRAX (fracture risk assessment tool - webbaserad riskkalkulator) vilket är ett stöd för bedömning hos behandlingsnaiva personer. Det kan användas hos män och kvinnor i åldrarna 40 - 90 år. Vid beräkningen bör man välja ursprungsland. FRAX tar inte hänsyn till frakturtyp, antal tidigare frakturer, fallrisk, dosen av kortison, antal cigaretter eller mängden alkohol.

I ett gränsfall för behandling baserat på FRAX, bör förekomst av någon eller flera av riskfaktorerna ovan väga över för beslut om behandling.

Klinisk basutredning

Efter en benkörhetsfraktur skall postmenopausala kvinnor och män över 50 år utredas för osteoporos och benspecifik läkemedelsbehandling övervägas.

Anamnes: riskfaktoranamnes är central där en självfylld enkät underlättar faktainsamling (se bilaga 1: Patientenkät).

Status: Undersökningen syftar till att identifiera tecken på sekundär osteoporos, utvärdera fysisk funktionsförmåga och balans samt att identifiera tecken tydande på kotkompression.

Risken att patienten har en kotkompression är förhöjd vid:

- längdminskning: >3 cm före 70 års ålder eller >5 cm efter 70 års ålder
- långvarig svår ryggsmärta efter 50-års ålder
- iakttagbar kyfos.

Laboratorieprover:

- Standardprover: Hb, SR, kreatinin/eGFR, kalciumjon, 25-OH vitamin-D (årstid bör beaktas), ALP (förhöjt under frakturläkning), vid avvikande kalciumjon: PTH.
- Vid oväntat låg benmassa eller oförklarliga frakturer utvidgas utredningen med ledning av anamnes, status och basala labprover (hos män: testosteron) för att utesluta eller diagnosticera sekundär osteoporos.

Bentäthetsmätning / DXA (Dual Energy X-ray absorptiometry)

1. Bedöma bentätheten och diagnosticera osteoporos om det påverkar den fortsatta handläggningen (val av behandling, behandlingstid)
2. Referens för uppföljning

Mätning utförs i ländrygg och i höft. Om det inte går att mäta ett av områdena på grund av en tidigare fraktur eller operation, väljs mätning i radius 1/3 (33%) på icke-dominanta armen. Viktgräns på DXA-bordet är 227 kg.

Undersökning som ingår i DXA-mätningen

VFA (Vertebral Fracture Assessment)

Anges i utlåtandet som en sidobild av ryggraden inom området Th6-L4 för att identifiera måttliga och uttalade kotkompressioner.

Vid misstanke om kotkompression och svårbedömd VFA-bild får man gå vidare aktivt för att identifiera kotkompression med röntgen bröst- och ländrygg. Kotfrakturer är ofta kliniskt okända men viktiga att diagnosticera eftersom en kotfraktur är det typiska kännetecknet för osteoporos och ökar risken 4 - 5 gånger för ytterligare kotfraktur, oberoende av bentäthet.

TBS (Trabecular bone score)

DXA kan inte bedöma skillnader i mikrostruktur. TBS ingår i bentäthetsmätning av ländryggen och ger information om benvävnaden i kotorna är homogent fördelad (stark kota) eller heterogent fördelad (svag kota). TBS > 1,35 är normalt medan TBS < 1,20 innebär försämrad mikrostruktur. TBS-värde kan förutsäga frakturrisik oberoende av bentäthet och kliniska riskfaktorer.

Man kan få nytta av TBS-värde i följande fall:

1. degenerativa förändringar i ryggen gör att bentätheten paradoxalt ökar därmed får vi ett överskattat T-score värde.
2. sekundär osteoporos som t.ex. vid kortisonbehandling, då kortison påverkar trabekulära benet kraftigare än kortikala benet (därför kan kotkompression förekomma även vid högre T-score)
3. primär hyperparatyreos då PTH-stegring har en betydande effekt på kortikala benet.

TBS får endast användas ihop med FRAX och BMD (bone mineral density). FRAX får justeras baserad på TBS i FRAX verktyg.

TBS-värde rapporteras automatiskt på patienter med ett BMI mellan 17 – 37 kg / m².

Indikation för DXA som görs för första gången för att bedöma bentätheten

1. Tidigare benskörhetsfraktur hos person 50 år eller äldre om det påverkar fortsatta handläggningen.
2. Ingen tidigare känd benskörhetsfraktur men en FRAX-risk över 15%, således hög risk för benskörhetsfraktur (om det påverkar fortsatta handläggningen beroende på individens allmäntillstånd, samsjuklighet).
3. Planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling (startdos > 30 mg eller > 7.5 mg över 6 månader). Helst före eller tidigt under behandlingen då kortison försnabbar bennedbrytningen redan efter tre månader. Man bör ändå överväga DXA-mätning vid lägre kortisondoser om patienten har flera andra riskfaktorer för fragilitetsfraktur.
4. Vid sjukdom eller läkemedelsbehandling där man har anledning att misstänka utveckling av osteoporos (hematologiska, reumatologiska, neurologiska, endokrina-, lung-, tarm- och njursjukdomar, vid antihormonell behandling för bröst- och prostatacancer eller efter organtransplantation).

Uppföljande DXA-mätningar rekommenderas

1: Behandlingsnaiva individer (som inte har stått på benspecifik behandling tidigare):

- Ny DXA-undersökning rekommenderas 5 år efter den senaste om FRAX risk >15%. Det förutsätter att patienten inte har fått fragilitetsfraktur under den tiden och att hälsotillstånd och läkemedelsbehandling inte har förändrats avsevärt.
- Ett år efter behandlingsstart med kortison görs ny DXA om man har avstått från benspecifik behandling vid start med kortison.

2: Individer som har eller har haft benspecifik behandling - beroende på läkemedelsval:

- Vid alendronat: 2-3 år efter behandlingsstart för att kontrollera följsamheten och inför planerad utsättning (5 år) eller ställningstagande till fortsatt behandling upp till 10 år. Tre år efter avslutad behandling för ny bedömning om ett nytt behandlingstillfälle är aktuellt.
- Vid zoledronsyra: efter 3 års behandling för ställningstagande till utsättning eller fortsatt behandling 3 år till. Tre år efter avslutad behandling för ny bedömning om ett nytt behandlingstillfälle är aktuellt.
- Vid denosumab: eventuellt 5 år efter behandlingsstart. De allra äldsta och de som startar behandling med denosumab till så vidare behöver man inte rutinmässigt göra någon uppföljande DXA-mätning.
- Vid anabol behandling (sköts på specialistmottagning): teriparatid: 18 månader, romosozumab: 12 månader. Denna behandlingskontroll utgör utgångspunkt för inledning av antiresorptivt läkemedel.
- När långvarig kortisonbehandling avslutas eller efter 3 års behandling med kortison görs en ny frakturriskvärdering för ställningstagande till behandlingsjustering.

Tolkning av uppföljande DXA-mätning

Bentäthetsförändringar (%) utvärderas i ländrygg (kota L1-L4) och i total höft (således jämförs inte förändring i T-score). Behöver utföras på samma DXA-utrustning.

Om BMD värde är stabilt eller högre än tidigare värde bedöms det vara ett accepterat läge.

Om signifikant sjunkande bentäthet (över 3 %) eller nytillkommen kotkompression verifieras under behandling med benspecifikt läkemedel bör följsamheten kontrolleras (vid p.o behandling) och terapibyte övervägas. Eventuella orsaker och ytterligare utredning bör övervägas för att utesluta nytillkommen underliggande sjukdom.

DXA-mätning behöver inte göras

När individens samsjuklighet och sammantagna riskfaktorer redan är så höga och avgörande att ett DXA resultat inte kommer att påverka behandlingsindikation / val av behandlingen / behandlingsduration och behandlingsslut.

Till exempel:

- äldre och sköra patienter med kot- eller höftfrakturer
- kroppshabitus / anatomisk situation inte möjliggör mätningen eller skulle ge ett under-/överskattat BMD värde (t.ex.: uttalad skolios, avancerad spondylos, tidigare operation därmed syntesmaterial i höft eller rygg, handled stör undersökningen)
- över 90 års ålder då behandlingsval avgörs av andra faktorer
- rullstolsburna eller sängliggande patienter oavsett ålder då det är svårt eller inte är möjligt att genomföra en fullständig undersökning.

Behandling

Läkemedel för att stärka skelettet och minska frakturens risk, samt icke-farmakologiska åtgärder som innefattar fallpreventiva åtgärder (läkemedelsgenomgång, syn- och gånghjälpmedel, fysisk träning som stärker skelett och muskulatur och förbättrar balansen) rekommenderas. Behandling av äldre med tidigare fragilitetsfrakturer har störst absolut riskreduktion jämfört med behandling av yngre kvinnor.

Levnadsvanor, icke-farmakologisk behandling av osteoporos

Både rökning och riskbruk av alkohol har en negativ påverkan på bentätheten. Rökstopp och minskat alkoholintag bör därför eftersträvas om detta är aktuellt.

Patienter med osteoporos bör rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet i kombination med viktbärande fysisk aktivitet för att bromsa benförlust och öka bentäthet, samt förbättra livskvalitet. Hos äldre är daglig fysisk träning om 30 minuter ett bra riktmärke.

Patienter med osteoporos och risk för fall ska dessutom rekommenderas balansträning för att minska fallfrekvens, minska fallrelaterade frakturer och öka rörlighet. Fallförebyggande åtgärder i boendemiljön bör också vidtas.

Undvik eller dosanpassa läkemedel som kan öka risken för fallolycka, såsom bensodiazepiner, för höga doser hypertoni-läkemedel, hypnotika och centralt verkande smärtstillande läkemedel.

Fysisk aktivitet vid osteoporos

Indikation

Vid osteoporos är fysisk aktivitet som i första hand belastar skelettet rekommenderat i kombination med farmakologisk behandling. Rökfrihet, hälsosamma matvanor och fallprevention är också indicerat.

Effekter av fysisk aktivitet

Personer med osteoporos bör inledningsvis rekommenderas muskelstärkande fysisk aktivitet i kombination med viktbärande fysisk aktivitet för att bromsa benförlust och öka bentäthet samt förbättra livskvalitet.

Personer med osteoporos och risk för fall ska dessutom rekommenderas balansträning för att minska fallfrekvens och fallrelaterade frakturer samt förbättra rörlighet.

Rekommendationerna för fysisk aktivitet vid osteoporos

Träningsrekommendationerna skiljer sig mellan patienter som endast har diagnosen osteoporos men inga frakturer och de som har haft en fraktur nyligen eller tidigare.

Till de som inte haft någon fraktur kan belastande träning av skelettet rekommenderas direkt. För de som har haft en fraktur måste träningen anpassas till tiden från fraktur och typ av fraktur. De patienter som har haft kot-, höft- eller bäckenfraktur ligger fokus på muskel- och funktionsträning. Alla behöver kontinuerlig specifik balansträning för att undvika fall.

Mekanisk belastning är viktig för att förhindra benförlust och eventuellt öka bentätheten.

Träning bör ske i stabila utgångsställningar för att minska skaderisken.

Skelettets svar på belastning ökar med belastningens storlek och hastighet, och om belastningen har en ovanlig eller varierad riktning.

Konditionsträning/träning för att förbättra uthållighet

Fysisk aktivitet i syfte att förbättra uthållighet bör vara viktbärande som till exempel promenader, dans och joggning.

Muskelstärkande fysisk aktivitet

Muskelstärkande belastande aktivitet som patienterna trivs med rekommenderas 2 - 3 gånger i veckan. Antal övningar 8-10, antal repetitioner 8-12, antal set 2.

Balansträning

Specifik balansträning rekommenderas för att minska fallrisk och förbättra rörlighet

Fysisk aktivitet vid kotfraktur:

Fokus läggs på träning av ryggsträckare samt träning av bålstabilitet. Hos patienter med osteoporos är ryggmuskelsträckare betydligt svagare än hos friska kvinnor. Har patienten dessutom kyfos är ryggmuskelsträckare än svagare och ju fler kotkompressioner desto svagare ryggmuskelsträckare. Vid träning uppnås en förbättrad andningsförmåga genom minskad kyfos och även en minskning av smärta kopplad till den förbättrade hållningen. Det är viktigt att hänvisa till sjukgymnast / fysioterapeut med specifik kunskap om ryggmuskelträning och bålstabiliserande träning vid osteoporos.

Kontraindicerade övningar är till exempel framåtböjning ex som vid situps och vridningar.

Fysisk aktivitet vid höftfraktur:

Det primära är att patienterna återfår normalt gång- och rörelsemönster. Utöver gångträning rekommenderas generell muskelstärkande och muskelfunktionsökande träning. Mobilisering ska starta så snart som möjligt, helst inom 48 timmar postoperativt.

Specifik träning, initierad av sjukgymnast / fysioterapeut bör innehålla både viktbärande och icke viktbärande övningar. Träningen bör ske dagligen med individuell belastning och hög

intensitet och innehålla muskelspecifika och funktionella övningar som ökar benmuskelstyrka och förbättrar balans.

Fallprevention:

Teamarbete krävs för effektiv fallprevention med fokus på riskfaktorer hos individen och i dess omgivning. Fallriskbedömning ska ske avseende syn- och reaktionsförmåga, proprioception, muskelstyrka och balansförmåga. Rädsla för att falla är starkt kopplat till risk för nya fall.

Balans-, koordinations- och styrketräning, anpassade gånghjälpmedel, halkskydd, bostadsanpassning och översyn av utemiljö kan minska fallrisk. Genomgång av läkemedelsbehandling och vid behov dosjustering av mediciner som ökar fallrisk.

FYSS allmänna rekommendationer om fysisk aktivitet och stillasittande för äldre (från 65 år)

Minska stillasittande; stillasittande bör bytas ut mot fysisk aktivitet på låg, men ännu hellre på måttlig eller hög intensitet.

All rörelse räknas; lite är bättre än inget och mer är bättre än lite.

Äldre bör utföra pulshöjande fysisk aktivitet 150 till 300 minuter i veckan på måttlig intensitet, eller 75 till 150 minuter i veckan på hög intensitet. Måttlig och hög intensitet kan kombineras. Aktiviteten bör spridas över veckan.

Äldre bör dessutom utföra muskelstärkande fysisk aktivitet som involverar kroppens stora muskelgrupper minst 2 gånger i veckan.

Äldre som inte kan nå upp till rekommendationerna bör vara så aktiva som deras tillstånd medger.

För att bevara fysisk funktion och förebygga fall och fallrelaterade skador bör varierad multikomponent fysisk aktivitet ingå som en del av den fysiska aktiviteten för alla äldre minst 2–3 gånger i veckan.

Aktiviteter såsom vardagssysslor och långsam promenad kan vara tillräckligt ansträngande för att ge betydelsefulla hälsovinster för äldre. För sköra äldre kan det vara värdefullt att bryta långvarigt stillasittande genom uppresning till stående. Vinsterna med fysisk aktivitet överväger riskerna. Fysisk aktivitet på låg och måttlig intensitet är förenad med mycket låga risker bland friska äldre. För äldre med nedsatt balans eller fysisk funktion måste fallriskbedömning göras. Gradvis ökning av tid och eller intensitet minskar riskerna.

Läkemedelsbehandling

Basbehandling med kalcium och vitamin D (Kalcipos-D forte)

- Benspecifika läkemedel ska i de allra flesta fall kombineras med tillskott av kalcium och vitamin D.
- Påbörja behandling med Kalcipos-D forte (kalcium-Vitamin D 500 mg + 800E /dag) 1 - 2 veckor innan benspecifik behandling.
- Efter avslutad behandling med bisfosfonater bör man fortsätta med kalcium och vitamin D ett år till då effekten av medicinen kvarstår i skelettet.
- Vid planerad kortisonbehandling oberoende av om benspecifik behandling ges eller inte.
- Vid konstaterad brist oberoende av om patienten har nedsatt benmineral eller inte
- Man får inte börja benspecifik behandling innan vitamin D nivå ligger över 40 nmol/L.

Benspecifik behandling bör övervägas:

1. Genomgången lågenergifraktur i kota och höft oavsett bentäthet.
2. Annan fragilitetsfraktur och samtidigt låg bentäthet (T-score < -1,0 SD) och FRAX > 20%.
3. Osteoporos (T-score $\leq$ -2,5 SD) och FRAX > 20% utan tidigare fragilitetsfraktur.
4. Planerad kortisonbehandling motsvarande prednisolon 5 mg x 1 i 3 månader hos postmenopausal kvinna eller man över 50 år med FRAX > 20% oavsett T-score.
5. Om patienten drabbas av en fragilitetsfraktur under pågående kortisonbehandling bör benspecifik behandling påbörjas omgående.
6. Upprepade fragilitetsfrakturer hos de allra äldsta utan DXA-undersökning.

Det finns två läkemedelsgrupper för benspecifik behandling:

1. Antiresorptiva som hämmar osteoklasternas aktivitet: bisfosfonat, denosumab,
2. Benuppbbyggande / anabol behandling: teriparatid och romosozumab.

Effekten av de anabola läkemedlen på bentäthet blir bättre om behandlingssekvensen inleds först med anabol behandling än om antiresorptiv behandling ges först. Det kallas för *sekventiell behandling*.

Antiresorptiv behandling

Bisfosfonater

Bisfosfonater utgör förstahandsval vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och män med hög frakturrisik. Medicinen ökar BMD värde och minskar vertebrala och icke-vertebrala frakturer lika bra hos både män och kvinnor. Kontraindicerad vid eGFR <35 ml/min samt vid hypokalcemi.

På nationell nivå finns ett mål nämligen att parenteral bisfosfonatbehandling blir förstahandsvalmedicin. Detta träder i kraft redan i flera regioner.

I Blekinge rekommenderas det att inom ett 2 - 3 års period överse möjligheter, på vårdcentralsnivå, hur man kan omstrukturera och ändra rutiner inom verksamheter för att kunna förbättra osteoporosvård genom att administrera parenteral osteoporosbehandling till patienter som har behov av det.

Zoledronsyra (5 mg) ges som en årlig infusion. Intravenös behandling ger avsevärt bättre följsamhet, mindre gastrointestinala biverkningar och längre effektduration. Zoledronsyra har uttalad affinitet för benvävnad och efter några års behandling finns kvarstående effekt på skelettet under flera år. Har störst effekt på riskreduktion av kotkompression (cirka 70%) jämfört med andra bisfosfonater (cirka 50%).

Zoledronsyra 5 mg iv infusion 1 gång/år. Behandlingstid är 3 år.

Kan förlängas upp till 6 år

1. om patienten har haft mer än en kotkompression vid behandlingsstart och anabol behandling inte bedömts som lämplig
2. kvarstående osteoporos i höft (T-score $\leq -2,5$) vid 3-årskontroll med DXA mätning
3. ny osteoporosfraktur under pågående behandling
4. långvarig kortisonbehandling med ≥ 5 mg prednisolon per dag.

Zoledronsyra rekvireras. För praktiska råd hänvisas till PM zoledronsyra inom Primärvården. Avvakta med att ge zoledronsyra infusion som osteoporosbehandling vid akuta sjukdomstillstånd med hänsyn till ofta förekommande akutfasreaktion efter administrationen (förekommer vanligen 12 - 48 timmar efter administrering hos cirka 40% av patienter, risken kan halveras med administrering av Alvedon – 1 g x 2 på behandlingsdagen). Den risken minskas avsevärt vid den andra och tredje infusionen (cirka 10%).

Peroral veckotablett – alendronat

Nyinsättning av perorala bisfosfonater rekommenderas inte vid fragilitetsfraktur i kota och höft. Medicinens följsamhet är låg. Behandlingseffekten med minskad frakturrisk uppnås efter en betydlig längre tid än vid zoledronsyra. Alendronat är inte rekommenderat vid nedsatt kognition, mag- och tarmsjukdom, patienter som har genomgått operation i mag-tarmkanalen.

Absorptionen av perorala bisfosfonater i tarm är mycket låg (omkring 1%), varför bisfosfonat bör tas på fastande mage med minst 2 dl vatten, minst 30 minuter före frukost.

Medicinen är inte rekommenderat till patienter som har dosdispenserade läkemedel.

Behandlingstid är 5 år, kan förlängas upp till 10 år. Det är viktigt att kontrollera följsamhet cirka 3 månader efter behandlingsstart (t.ex. telefonledes).

Uppföljning efter avslutad bisfosfonathandling

Ny riskvärdering – innebärande DXA om mätningresultat kan påverka bedömningen - får göras 3 år efter avslutad behandling med bisfosfonater. Återinsättning av alendronat efter 3 års uppehåll. Zoledronat mellan 3 - 6 års uppehåll rekommenderas beroende på den nya riskvärderingen.

Biverkningar vid bisfosfonatbehandling

De kliniskt vanligaste biverkningarna av peroral behandling är retning på matstrupe och magsäck vilket gör att en del patienter i stället får behandlas med intravenöst bisfosfonat.

Incidensen av osteonekros i käke (ONJ) hos cancerpatienter (som får stora ackumulerade doser) uppskattas till 1 - 10 % medan den för osteoporospatienter är nära incidenstalen i den allmänna populationen (0,001 till 0,01% jämfört med < 0,001%).

Risken för atypisk subtrokantär femurfraktur har beräknats vara förhöjd (3,2 - 50 fall per 100 000 personår).

Befintlig evidens tyder på att risken för atypisk femurfraktur och ONJ med denosumab liknar den för bisfosfonater.

Tandstatus och benspecifik behandling

Vid insättning av bisfosfonat eller denosumab för osteoporosbehandling föreligger ingen anledning till rutinmässig tandläkarundersökning. Däremot om det planeras en omfattande tandvård med tandutdragningar och / eller kirurgiska ingrepp i anslutning till käkben är det lämpligt att genomföra det innan behandlingsstart med benspecifika läkemedel.

Det sammanvägda resultatet mellan risk och nytta med benspecifika läkemedel bedöms dock vara oerhört gott, med tanke på det stora antal osteoporosfrakturer dessa läkemedel förebygger.

Denosumab

60 mg, ges som s.c. injektion två gånger per år, som tills vidare behandling. Rekvisitionsläkemedel.

1. Till sköra äldre är det ett lämpligt förstahandsval då medicinen har en lindrig biverkningsprofil. Osteoporosläkemedel ger effektiv prevention mot frakturer, även vid hög ålder. Behandling bör alltid övervägas vid genomgången lågenergifraktur om patienten inte befinner sig i livets slutskede.
2. Vid nedsatt njurfunktion (eGFR <35 mL/min) förutsatt normala kalciumnivåer. Vid gravt nedsatt njurfunktion samråd med njurmedicin. Denosumab kan ge förhöjd risk för hypokalcemi framför allt hos patienter med uttalat nedsatt njurfunktion (ju lägre eGFR desto större risk för hypokalcemi vilket vanligtvis uppstår 7-10 dagar efter administration av denosumab). Risken för hypokalcemi är störst vid första injektionen men kalcium-jon skall kontrolleras före varje dos denosumab vid njurinsufficiens. Vid förhöjt PTH samt eGFR < 30 ml/min rekommenderas ökat intag av kalcium under ett par veckors tid.
3. Används som andrahandsval vid biverkningar eller terapisivikt vid bisfosfonatbehandling. Terapisivikt anses vara två eller flera benskörhetsfrakturer under pågående benspecifikbehandling.
4. Denosumab ökar bentätheten snabbare och över längre tid än bisfosfonater och kan därför vara lämpligt vid uttalad osteoporos med hög frakturrisks om inte skelettanabolt läkemedel är aktuellt (se nedan).

Vid utsättning av denosumab minskar bentätheten markant och frakturrisken ökar snabbt framför allt på kotorna. Därför rekommenderas behandling med denosumab oftast tills vidare. Vid eventuell utsättning måste zoledronsyra ges en till två behandlingar (inom 6 - 9 månader efter den sista denosumab injektionen). Om njurfunktionen inte tillåter att man väljer ett annat benspecifikt läkemedel rekommenderas behandling med denosumab tills vidare och/eller konsultation med specialist om behandlingsplan.

Anabol behandling (teriparatid och romosozumab)

Initieras och följs via endokrinmottagningen. Behandling med förutsättning att individens samsjuklighet samt kognitiva funktion tillåter att patienten kan hantera behandlingen med förfyllda injektioner.

Mer effektiva än bisfosfonater för patienter med mycket hög frakturrisik som har haft en eller flera kotkompressioner. De ger en större ökning i bentäthet och minskar frakturrisiken signifikant jämfört med bisfosfonater. Effekten av de anabola läkemedlen på bentätheten blir bättre om behandlingssekvensen inleds med anabol behandling än om antiresorptiv behandling ges först. Därför är det viktigt att anabol behandling övervägs tidigt.

I följande fall bör remiss till endokrinmottagning övervägas:

1. en eller flera kotkompressioner efter lågenergitrauma utan kortisonbehandling med T-score < -2.0 och / eller FRAX > 30%
2. en eller flera kotkompressioner efter lågenergitrauma med planerad eller pågående kortisonbehandling oavsett T-score
3. patienter under 60 år med höftfraktur efter lågenergitrauma oavsett T-score och höftfraktur över 60 år med T-score < -2.5
4. en eller flera icke-vertebrala osteoporosfrakturer (FRAX > 30% MOF respektive > 4.5% på höft) i kombination med låg bentäthet (T-score < -2.5)
5. fertila kvinnor och män under 50 år med fragilitetsfraktur efter DXA-mätning
6. två eller flera benskörhetsfrakturer under pågående benspecifik behandling, s.k. misstanke om behandlingssvikt.

Teriparatid administreras av patienten med injektionspenna dagligen i 18 månader.

Romozosumab ges i 12 månader (en gång i månaden) subkutant med förfyllda pennor av patient eller vårdpersonal. Kontraindicerad till patienter som har genomgått stroke eller hjärtinfarkt.

Anabol behandling är sällan rekommenderad över 80 - 85 års ålder.

Vid kontraindikation av anabol behandling ges zoledronsyra eller denosumab.

Östrogenbehandling (tills menopausålder)

Kvinnor med pågående menopausal hormonterapi med östrogen bedöms ha godtagbart frakturskydd om de inte har drabbats av fragilitetsfraktur tidigare, varför tillägg med benspecifik behandling sällan behövs.

BEHANDLING HOS DE MEST SJUKA ÄLDRE

Varför behandla:

- Bör behandlas aktivt på grund av smärtsamma osteoporosfrakturer, sänkt livskvalitet och för tidig död.
- De har lika stor nytta av behandlingen som yngre patienter.
- Injektions- eller infusionsbehandling bör ges, zoledronsyra eller denosumab, då dessa mediciner har effekt redan efter kort tids behandling.

Vem behandlas:

- Patienter med relativt kort förväntad överlevnad (dock längre än 1 år).
- Patienter med kot- eller höftfraktur efter lågenergitrauma (utan DXA mätning)
- Patienten bör vara gångare, men även rullstolsburna patienter med spontana och symptomgivande kotfrakturer.
- Patienter med kortisonbehandling (motsvarande > 5 mg prednisolon/dygn i minst 3 månader). Undantaget är vid förväntad överlevnad mindre än 1 år.

Vilket preparat väljs utöver kalcium och D-vitamin (om det inte är kontraindicerat – hyperkalcemi):

- Denosumab inj. 60 mg sc. två gånger om året, tills vidare behandling. Denosumab har en mer gynnsam biverkningsprofil jämfört med zoledronsyra. Detta tas hänsyn till hos patienter med påtagliga hjärt- och lungbesvär.
- Zoledronsyra infusion 5 mg årligen. Får ej ges vid eGFR <35 ml/min och vid hypokalcemi.
- Peroral benspecifik medicinering är inte rekommenderad.

KORTISONUTLÖST OSTEOPOROS

– den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos med frakturer

Kotkompressioner är en av de mest fruktade biverkningarna av kortisonbehandling och det är svårt att förutsäga vem som kommer att drabbas. Kotkompressioner har påvisats hos cirka 30 - 50% av äldre kvinnor med peroral kortisonbehandling under lång tid.

Frakturrisken är dosberoende och ökar redan inom 3 - 6 månader efter insatt kortisonbehandling. Högsta förekomsten av kotkompressioner är under första året, då kortisondosen vanligen är högst, men risken ökar med behandlingens längd och total kortisondos över tid. Under första året av kortisonbehandlingen kan benförlusten uppnå cirka 12% utan benspecifik behandling, följt av en något mer långsam årlig minskning. Därför är det viktigt att sätta in förebyggande behandling i princip samtidigt med att kortisonet sätts in, även om man inte är säker på hur lång behandlingstiden kommer att bli och oavsett om eventuellt DXA-svar föreligger.

Patienter med misstänkt kortisoninducerad osteoporos bedöms på samma sätt som andra osteoporospatienter avseende riskfaktorer, rutinmässig provtagning och utredning.

När göra DXA vid kortisonbehandling utöver sedvanliga indikationer för DXA-mätning vid osteoporosutredning:

1. Vid behandlingsstart med kortison, när startdos > 30 mg eller > 7.5 mg över 6 månader.
2. Ett år efter behandlingsstart med kortison om patienten inte står på benspecifik behandling.
3. Under kortisonbehandling och pågående peroral bisfosfonat: efter 2 år och 5 år.
4. Under kortisonbehandling och pågående intravenös bisfosfonat: efter 3 år och 6 år.
5. Vid s.k. "drug holiday" (behandlingsuppehåll med benspecifika läkemedelsbehandling) och fortsatt kortisonbehandling: 1 – 3 år efter behandlingsslut med benspecifika läkemedel.

Som kontrollundersökning får man avstå från DXA hos patienter över 80 års ålder med fragilitetsfraktur i anamnesen som redan har hög frakturrisk (>20%) då en mätning möjligtvis inte kan påverka den kliniska bedömningen.

Medicinsk behandling i samband med nyinsättning av peroral kortisonbehandling

Kalcipos-D forte:

Oavsett ålder, frakturrisk och behov av benspecifik behandling bör tillskott av kalcium och vitamin D initieras vid start av kortison. Undantag är hyperkalcemi då rekommenderas endast vitamin D (t.ex. Divisun 800 E x1 eller Detremin 800 E mjukkapsel).

Benspecifik behandling:

Vid start med kortison på patienter under 40 års ålder (fertila kvinnor och män) bör benspecifik behandling övervägas trots en större restriktivitet att insätta benspecifik behandling i den patientgruppen:

- Prednisolon startdos > 30 mg eller
- Fragilitetsfraktur i anamnesen.

Utöver ovan beror behandlingsbeslut på patientens grundsjukdom, sammantagen riskfaktor och planerad kortisondos samt längd av kortisonbehandlingen. Patienter remitteras vanligen till specialistmottagning för bedömning när behandlingsindikation för benspecifik behandling är uppenbar.

Vid start med kortison hos kvinnor och män över 40 års ålder bör benspecifik behandling initieras. Vilken behandling som ges beror på individens riskprofil samt planerad startdos och behandlingstid med kortison. Allmän rekommendation:

Peroral bisfosfonat

- FRAX 10 - 20% och ingen tidigare fragilitetsfraktur.
- tills svar på DXA.

Enligt DXA resultat bör man göra en omfattande riskbedömning och antingen fortsätta med peroral bisfosfonat, vanligtvis i få fall, eller ändra medicineringen.

Om indikation för långtidsbehandling med benspecifikt läkemedel är uppenbar är behandling med **zoledronsyra** rekommenderat vid minst ett av följande kriterium:

1. Tidigare osteoporosfraktur
2. FRAX > 20 % (kortisondosjusterad *)
3. Prednisolondos > 30 mg / förväntad dos > 7.5 mg under lång tid (minst 6 månader)

* FRAX-justering för dos av prednisolon

- Om prednisolondosen är <2,5 mg/d multiplicera FRAX-värdet (MOF) med 0,8
- Om prednisolondosen är 2,5 – 7,5 mg/d ingen justering
- Om prednisolondosen är > 7,5 mg/d multiplicera FRAX-värdet (MOF) med 1,15

När bisfosfonater är olämpliga kan **denosumab** ges till:

- Sköra och äldre
- Multisjuka framför allt med avancerad lung- och hjärtsjukdom
- eGFR < 35 ml/min.

Hur länge behandla med benspecifika läkemedel

1. prednisolondosen $\leq$ 5 mg/dygn:

Utsätt bisfosfonat om det inte är motiverat med benspecifik behandling även utan kortison. Om det föreligger kvarstående indikation för benspecifik behandling följs vanliga riktlinjer.

2. prednisolondosen > 5 mg/dygn:

Planeras en tillfällig utsättning (drug holiday) efter 3 års behandling med zoledronsyra och efter 5 års behandling med alendronsyra även om kortisonbehandling fortsätts. DXA mätning får genomföras innan planerad utsättning. Om det föreligger kvarstående indikation för benspecifik behandling följs vanliga riktlinjer.

Behandling med denosumab behöver sannolikt fortgå minst 10 år, vanligtvis livslång behandling. Om indikation för denosumab inte kvarstår och njurfunktionen tillåter ges zoledronsyra en till två omgångar för att bibehålla effekten av denosumab.

Hur länge fortsätta med "drug holiday" under pågående kortisonbehandling?

Ny riskvärdering får göras 1 - 3 år efter avslutad behandling med bisfosfonater för att ta ställning till ny behandlingsomgång med benspecifikt läkemedel. Den tidsramen beror på patientens sammantagna riskprofil.

Remiss till endokrinmottagning för ställningstagande till anabol behandling under förutsättning att individens samsjuklighet samt kognitiva funktion tillåter att patienten kan hantera behandlingen med förfyllda injektioner:

- vid behandlingsstart med kortison (ett av följande kriterium):
 - en eller flera kotkompressioner efter lågenergitrauma oavsett T-score, oavsett kortisondos och planerad behandlingstid
 - en eller flera icke-vertebrala fragilitetsfrakturer och T-score < -2.5
- under pågående kortisonbehandling:

en eller flera kotkompressioner under kortisonbehandling och pågående benspecifik behandling.

Referenser:

- Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer, Läkemedelsverket, 30 April 2020
- Svenska osteoporossällskapet (svos.se): Vårdprogram för osteoporos
- Svenska osteoporossällskapet (svos.se): Kortisonutlöst osteoporos
- Nationellt kliniskt kunskapsstöd: Osteoporos
- Klok läkemedelsbehandling av de mest sjuka äldre, Janusinfo - Region Stockholm
- Internetmedicin.se: Osteoporos, primär
- Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Osteoporos – sekundärprevention efter fraktur, Nationellt system för kunskapsstyrning

Bilagor:

Bilaga 1: Frågeformulär till patienter inför besök för DXA mätning / läkarbesök

Bilaga 2: Flödesschema för utredningsgång och val av osteoporosbehandling

Bilaga 3: Patientinformation zoledronsyra

Bilaga 4: Checklista för osteoporosbehandling med zoledronsyra 5 mg/100 ml

Bilaga 5: Patientinformation denosumab

Bilaga 6: Checklista för osteoporosbehandling med Prolia 60 mg (denosumab)

Patientenkät inför bentäthetsmätning (DXA) / läkarbesök. Fyll i och ta med till besöket.

Varför ställer vi dessa frågor?

Uppgifterna du lämnar används tillsammans med resultatet på din bentäthetsmätning som underlag för eventuellt behandlingsbeslut. Tack på förhand!

PERSONNUMMER:.....

NAMN:.....

DATUM:.....

* HAR DU NÅGON GÅNG HAFT ETT BENBROTT VID FALL PÅ SAMMA PLAN? JA ☐ NEJ ☐

Om ja, vad har du brutit? Ryggkota ☐ Höft ☐ Underarm ☐ Överarm ☐ Bäcken ☐

* HAR NÅGON AV DINA FÖRÄLDRAR HAFT EN HÖFTFRAKTUR? JA ☐ NEJ ☐

* RÖKER DU? Rökt tidigare ☐ Antalst/dag JA ☐ NEJ ☐

* HAR DU PÅGÅENDE KORTISONBEHANDLING? JA ☐ NEJ ☐
(längre än 3 månader med 5 mg prednisolon dagligen eller mer)

Har du haft någon gång behandling med kortison längre än 1 månad? JA ☐ NEJ ☐

* HAR DU LEDGÅNGSREUMATISM (REUMATOID ARTRIT)? JA ☐ NEJ ☐

* DRICKER DU MER ELLER MINDRE ÄN 3 DL VIN, 1 DL STARKSPRIT ELLER 8 DL ÖL PER DAG (ökar frakturens risk) MER ☐ MINDRE ☐ Dricker inte alls ☐

HAR DU EN ELLER FLERA AV FÖLJANDE SJUKDOMAR?

* Diabetes mellitus typ 1 JA ☐ NEJ ☐

* Långvarig leversjukdom JA ☐ NEJ ☐

* Inflammatorisk tarmsjukdom (Crohn sjukdom / Ulcerös kolit) JA ☐ NEJ ☐
Annat tarmsjukdom med upptagningsproblem (t.ex. celiaki)

* Obehandlad hög ämnesomsättning (överproduktion av sköldkörtelhormon) JA ☐ NEJ ☐

* Lågt könshormonvärde JA ☐ NEJ ☐

KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom) JA ☐ NEJ ☐

Hyperparathyreoidism (överproduktion av bisköldkörtelhormon) JA ☐ NEJ ☐

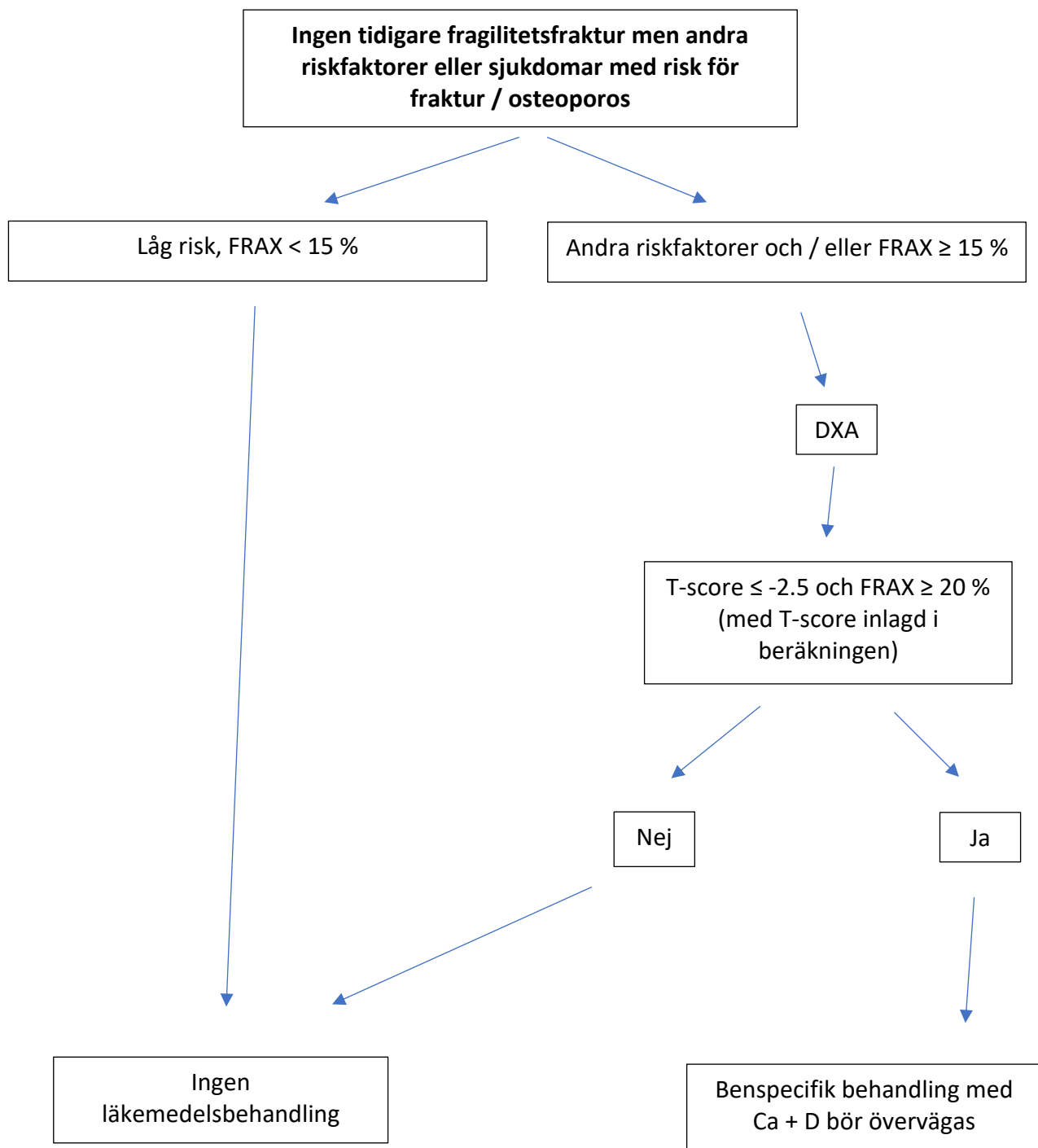
* Om du är kvinna, vid vilken ungefärlig ålder började / upphörde dina menstruationer? Började: Upphörde:

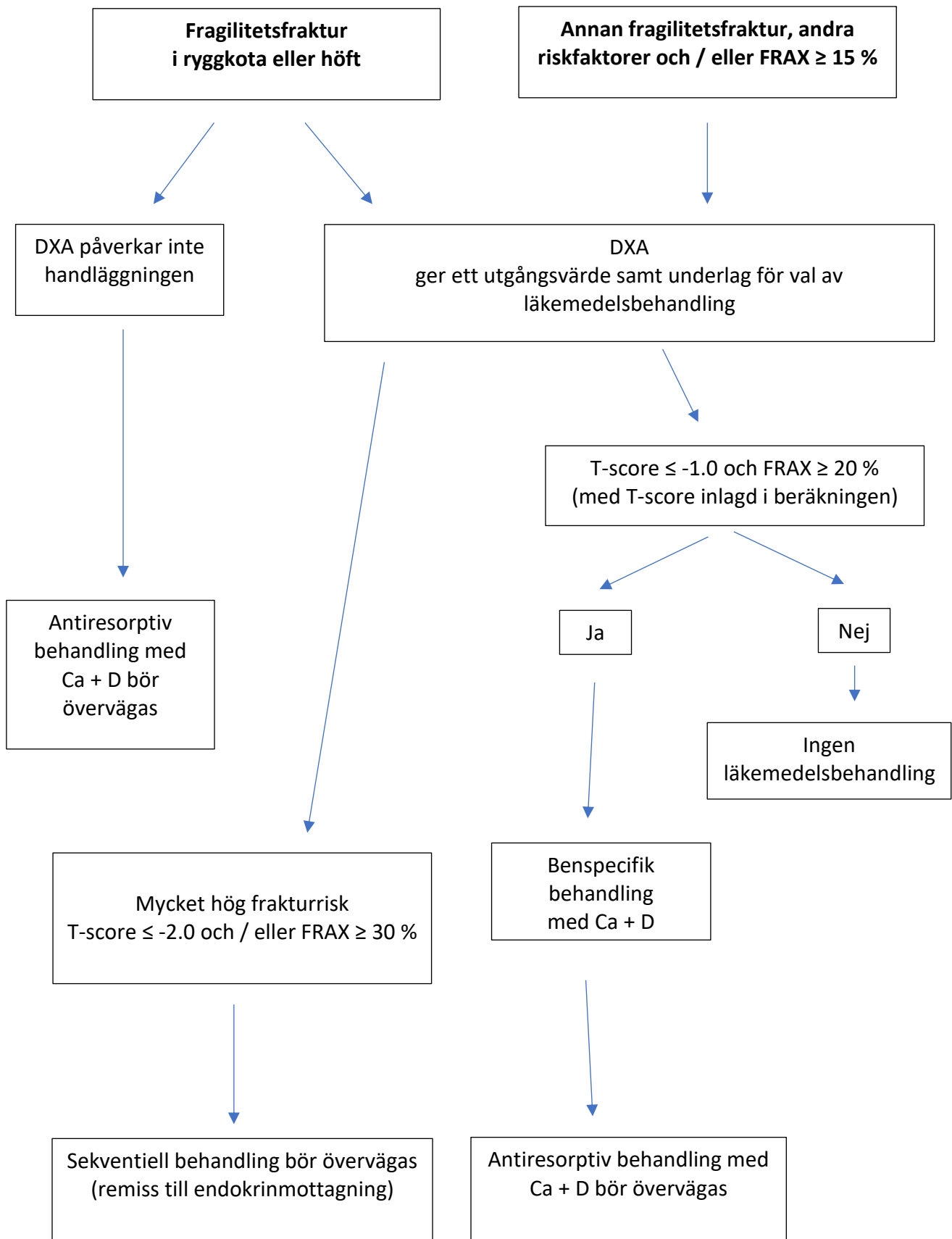
Har du problem med din balans? JA ☐ NEJ ☐

Om ja, har du fallit senaste året pga balansproblem? JA ☐ NEJ ☐
Antal fall senaste åretggr

Din högsta uppmätta längdcm Din högsta vikt som vuxenkg

Jag önskar delta i en gratis gruppinformation om benskörhet / osteoporos ca 2 timmar en förmiddag i Karlshamn JA ☐ NEJ ☐





Planerad per oral kortisonbehandling > 40 åå



Tidigare fragilitetsfraktur



nej

ja

DXA om det påverkar den fortsatta handläggningen



FRAX 10 – 20%

Kotkompression ?

nej

ja

FRAX 20 - 30%

FRAX > 30% och
T-score < -2,5

Peroral
bisfosfonat

Zoledronsyra / denosumab

Sekventiell
behandling bör
övervägas

FRAX justeras för dos av prednisolon



SVENSKA
OSTEOPOROS
SÄLLSKAPET

Patientinformation zoledronsyra

Zoledronsyra är ett läkemedel som tillhör gruppen bisfosfonater och gör benvävnaden starkare och minskar risken för benbrott. Det ges som dropp under 15-30 minuter via en nål i ett blodkärl vanligen på arm eller hand. Behandlingen ges en gång per år, vanligen i minst tre år. I regel kombineras zoledronsyra med D-vitamin och kalciumtabletter som man tar dagligen hela året.

Att tänka på inför behandlingen:

- Blodprover för att mäta njurfunktion och kalciumomsättning behöver tas i god tid före besöket, du behöver ej vara fastande.
- Innan du kommer till mottagningen vill vi att du dricker 2 glas vatten eller annan dryck samt att du tar 2 tabletter Alvedon 500 mg.
- Planera inget viktigt dagarna efter den första behandlingen (se nedan).

Eventuella biverkningar:

Cirka 20 % får, framförallt efter första droppet, biverkningar i form av värk i kroppen och allmän sjukdomskänsla under ett par dagars tid. Du kan minska risken för dessa biverkningar genom att ta 2 tabletter paracetamol (Alvedon) 500 mg 3-4 gånger dagligen första dagen och därefter om du har symptom.

Välkommen!



SVENSKA
OSTEOPOROS
SÄLLSKAPET

Checklista för osteoporosbehandling med zoledronsyra 5 mg/100 ml

Inför första infusionen:

- Blodprover S-kreatinin, eGFR, joniserat* Ca, PTH och S-vit D3, kontrolleras i regel 2-3 veckor innan besöket, upp till ca 8 veckor gamla prover kan accepteras. Rekommenderad dos kalcium och D-vitamin påbörjas om ej redan gjort. Eventuell signifikant hypokalcemi, lågt D-vitamin eller förhöjd PTH skall åtgärdas innan infusion.
- eGFR <35 kontraindicerar zoledronsyra.
- Kontrollera att patienten inte väntar på tandextraktion/implantat i vilket fall zoledronsyrabehandlingen skjuts upp tills tandingreppet är klart och läkt.

Inför varje infusion:

- Kontrollera prover joniserat* Ca, kreatinin och eGFR före infusion, i regel 2-3 veckor, upp till ca 8 veckor gamla prover kan accepteras.
- eGFR <35 kontraindicerar zoledronsyra.

Vid besöket:

- Kontrollera att patienten tar ordinerade kalcium och D-vitamins-tabletter (vilket i regel alla bör).
- Kontrollera att patienten inte nyligen haft ett tillstånd som kan leda till försämrad njurfunktion t.ex. ineliggande sepsis, kräkningar, diarré, feber, kontrastmedel. Infusionen kan då behöva skjutas upp.
- Ge patienten ett glas vatten att dricka före infusionen och ytterligare ett glas att dricka i samband med infusionen.
- Informera patienten om risken för biverkningar i form av feber, muskelsvärk och sjukdomskänsla i enstaka dygn, att risken är störst vid första infusionen, och att risken kan minskas med paracetamol.
- Kontrollera att patienten tagit två paracetamol 500 mg, ge annars och rekommendera 1g x 3-4 kommande dagar om patienten haft symptom.
- Sätt PVK och koppla infusionen som ges under åtminstone 15 minuter.
- Akuta överkänslighetsreaktioner har aldrig rapporterats med zoledronsyra.
- Säkerställ logistik för fortsatt behandling och DXA-uppföljning. I regel ges en infusion årligen i minst tre år.

*joniserat kalcium kan ersättas med albuminkorrigerat kalcium om detta underlättar provtagning



SVENSKA
OSTEOPOROS
SÄLLSKAPET

Patientinformation Prolia 60 mg (denosumab)

Prolia (denosumab) är ett läkemedel som gör benvävnaden starkare. Den ges var sjätte månad som en spruta i huden på låret eller magen och du kan lämna mottagningen efter en kort stund. Risken för benbrott minskar successivt ju längre behandlingen pågår. Det är viktigt att dosintervallet sex månader hålls, om detta försenas mer än ca 3 veckor försämras effekten. I regel kombineras behandlingen med D-vitamin och kalciumtabletter som man tar dagligen hela året.

Att tänka på inför behandlingen:

- Blodprover för att mäta njurfunktion och kalciumomsättning behöver tas i god tid före besöket, du behöver ej vara fastande.

Välkommen!



SVENSKA
OSTEOPOROS
SÄLLSKAPET

Checklista för osteoporosbehandling med Prolia 60 mg (denosumab)

Inför första injektionen:

- Blodprover S-kreatinin, eGFR, joniserat* Ca, PTH och S-vit D3, kontrolleras i regel 2-3 veckor innan besöket, upp till ca 8 veckor gamla prover kan accepteras. Rekommenderad dos kalcium och D-vitamin påbörjas om ej redan gjort. Eventuell signifikant hypokalcemi, lågt D-vitamin eller förhöjd PTH skall åtgärdas innan injektion.
- Kontrollera att patienten inte väntar på tandextraktion/implantat i vilket fall Prolia-behandlingen skjuts upp tills tandingreppet är klart och läkt.
- Vid eGFR < 30 tar ansvarig distriktsläkare ställningstagande till behov av samråd med njur- eller annan specialist innan behandling påbörjas.

Inför varje injektion

- I regel kontrolleras joniserat* Ca max 8 veckor före varje injektion och om värdet över 1,15 mmol/l ges injektionen. Vid värde under 1,15 mmol/l kontaktas patientansvarig läkare innan injektionen ges för ev dosjustering av kalcium/D-vitaminsubstitut.
- För patienter med ökad risk för hypokalcemi efter injektion (eGFR<30, skör patient, malabsorption, tidigare hypokalcemi) kontrolleras joniserat* Ca max 2 veckor före injektion. Vid joniserat* Ca under 1,21 kontaktas ansvarig läkare för doseringsråd och ny kontroll innan injektionen ges.

Vid besöket:

- Kontrollera att patienten tar ordinerade kalcium och D-vitaminsubstitut (vilket i regel alla bör).
- Ge injektionen subkutan i magen eller låret.
- Säkerställ logistik för fortsatt behandling och DXA-uppföljning. Prolia ges var 6:e månad, i regel tills vidare. OBS! Det är viktigt att dosintervallet 6 månader $\pm$ 3 veckor hålls. Vid längre fördröjning än 3 veckor minskar bentätheten snabbt med ökad risk för frakturer. Prolia är en antikropp och vid avslutad behandling försvinner effekten snabbt, dvs ska inte pausas som man gör med bisfosfonater.

Efter besöket:

Hos patienter med ökad risk för hypokalcemi (se ovan) bör man kontrollera joniserat* Ca 7-14 dagar efter injektionen inför ev dosjustering av kalcium och D-vitamin.

*joniserat kalcium kan ersättas med albuminkorrigerat kalcium om detta underlättar provtagning