

HANDLÄGGNING AV OSTEOPOROS VID INFLAMMATORISK REUMATISK SJUKDOM

VÅRDPROGRAM

Andra upplagan maj 2004

Detta vårdprogram kommer att finnas tillgängligt på
föreningens hemsida och skall uppdateras regelbundet.

Svensk Reumatologisk Förening

www.svenskreumatologi.se

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Förord	3
Bakgrund	4
Definition	5
Patofysiologi	6
Primär och sekundär osteoporos	9
Vilka patienter bör utredas avseende osteoporos?	10
Basal utredning	11
Metoder för bentäthetsmätning	12
Vilka patienter skall behandlas?	13
Förebyggande åtgärder	14
Farmakologisk behandling	15
Kalcium och vitamin D ₃	15
Bisfosfonater	16
Östrogen	17
SERM	18
PTH	19
Övrig medicinering	20
Icke-farmakologisk behandling	21
Framtida terapi	21
Referenser	23
Schematisk osteoporosbehandling av kvinnor	27
Lathund	28

FÖRORD

”Arbetsgruppen mot Osteoporos” är en intressegrupp inom Svensk Reumatologisk Förening, vars främsta syfte är att söka motverka benskörhet hos patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom genom att bevaka kunskapsutvecklingen inom området. Dessutom arbetar gruppen för att stimulera forskningssamarbete i Sverige.

Ämnesområdet osteoporos expanderar snabbt inom forskning och klinik. Svenska Osteoporossällskapet (SOS) utkom med nya rekommendationer 2002 och 2003 kom en ny SBU-rapport om osteoporos. Under 2004 presenterar Läke medelsverket reviderade riktlinjer för behandling av osteoporos.

Vår målsättning är att ett aktuellt, uppdaterat Vårdprogram med gemensamma riktlinjer skall utgöra en god bas som underlättar handläggning och behandling av osteoporos i vardagen.

Maj 2004

Svensk Reumatologisk Förening
Arbetsgruppen mot osteoporos genom

Christina Book, UMAS

Eva Bornefalk, KS

Helena Forsblad d'Elia, SU/Sahlgrenska

Charlotte Hammarberg, Danderyd

Catharina Keller, Helsingborgs Lasarett

Elisabeth Nordborg, KUS/Huddinge

Britt-Marie Nyhäll-Wåhlin, Falu Lasarett

Christina.Book@medforsk.mas.lu.se

eva.bornefalk@ks.se

helena.forsblad@rheuma.gu.se

charlotte.hammarberg@reu.ds.sll.se

catharina.keller@telia.com

elisabeth.nordborg@hs.se

Britt-Marie.Nyhall-Wahlin@ltdalarna.se

BAKGRUND

Patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom löper ökad risk att utveckla osteoporos och därmed osteoporosrelaterade frakturer.

Osteoporos har framför allt studerats vid reumatoid artrit (RA) där förekomsten är kraftigt ökad¹⁻³ liksom frakturrisken⁴⁻⁶. Osteoporos är emellertid vanligt vid flertalet inflammatoriska reumatiska sjukdomar såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), pelvospondylit och juvenil kronisk artrit.

Förutom välkända riskfaktorer för att utveckla osteoporos (t ex hög ålder, kvinnligt kön, hereditet, könshormonbrist och olika livsstilsfaktorer) har reumatiker ytterligare risk för benskörhet då inflammationen i sig stimulerar till ökad benresorption. Många behandlas också med kortison, som är den viktigaste enskilda orsaken till osteoporos hos patienter med reumatisk sjukdom^{7 8}.

I dag finns tillförlitliga metoder att mäta bentäthet, att tidigt diagnostisera osteoporos och att erbjuda effektiv farmakologisk behandling. I varje enskilt fall bör man därför göra en riskkalkyl avseende förekomst av benskörhet.

DEFINITION

Osteoporos är ett tillstånd med låg benmassa och störd mikroarkitektur, vilket leder till nedsatt hållfasthet och ökad risk för frakturer.

WHO:s definition av osteoporos utgår från avvikelser i bentäthet (**bone mineral density/BMD**), mätt som standardavvikelse (SD) från medelvärdet för bentäthet hos unga friska kvinnor.

Normal bentäthet: $BMD \geq -1,0$ SD

Osteopeni: $BMD < -1,0$ och $> -2,5$ SD

Osteoporos: $BMD \leq -2,5$ SD

Manifest/etablerad osteoporos: $BMD \leq -2,5$ SD och minst en fragilitetsfraktur.

T-score används för jämförelse med unga vuxna kvinnor.

Z-score används för jämförelse med en åldersmatchad population.

Definitionen gäller mätning med **Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)** i höft eller rygg. Även om en operationell definition av osteoporos saknas hos män, tyder data på att förhållandet mellan bentäthet mätt med DXA och risken för fraktur är jämförbar mellan män och kvinnor. I klinisk praxis används därför ovanstående BMD-gränser även för män.

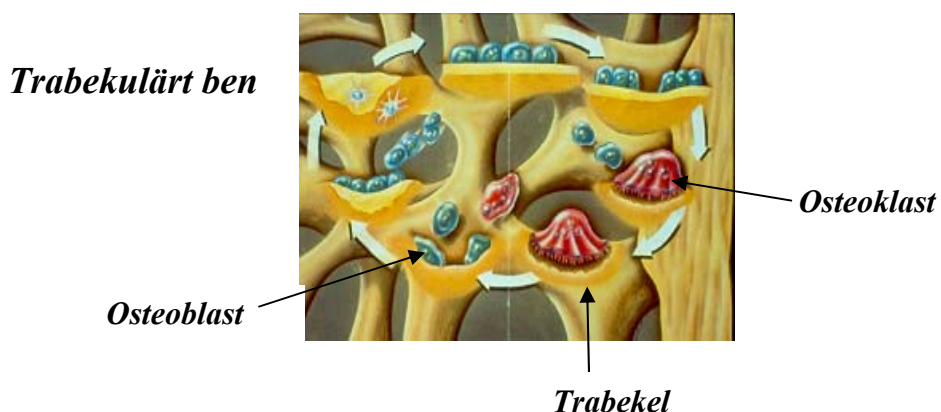
PATOFYSIOLOGI

Skelettet är uppbyggt av **kortikalt** och **trabekulärt** ben. Kontinuerlig ombyggnad pågår överallt i skelettet under hela livet. Detta sker genom ett komplext samspel mellan bennedbrytande osteoklaster och benuppbyggande osteoblaster.

I **kortikalt** ben sker resorptionen i tunnlar, där osteoklasterna resorberar och osteoblasterna reparerar tätt efter.

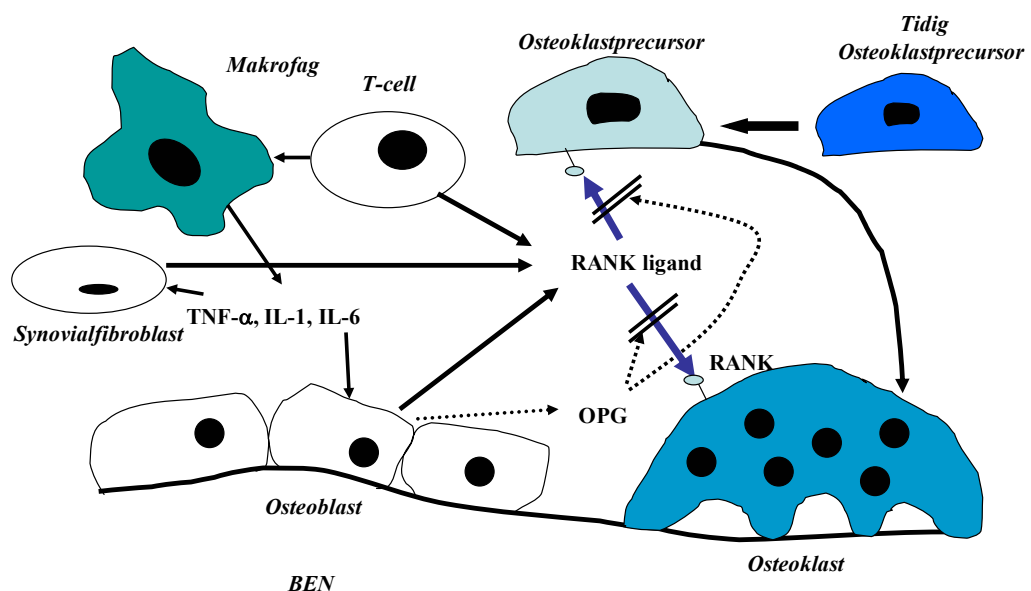
I **trabekulärt** ben fäster osteoklasterna vid en benyta och resorberar densamma. Inom loppet av 120-200 dagar vandrar osteoblaster till resorptionsområdet. Den av osteoklasterna bildade resorptionsgropen fylls med ny benmatrix, som slutligen mineraliseras till nytt ben.

Benomsättning är högre i **trabekulärt** ben och vid obalans mellan uppbyggnad och nedbrytning drabbas framför allt kotor och höfter tidigt.



I 25-30 årsåldern uppnås den maximala benmassan (**peak bone mass**), vilken påverkas både av arv och livsstilsfaktorer⁹. Under resten av livet minskar benmassan kontinuerligt, framför allt till följd av en obalans mellan benresorption och bennybildning, vilken förstärks postmenopausalt genom bortfall av östrogen. I hög ålder ökar risken för vitamin D-brist och därmed försämrade kalciumabsorption.

Vid **inflammation** producerar aktiverade T-celler och fibroblastliknande synoviocyter membranbunden och löslig RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand). Vid bindning av RANKL till RANK sker en aktivering av osteoklaster. Även osteoblaster bildar RANKL under inverkan av cytokiner: Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) och Tumor Necrosis Factor- α , (TNF- α) från makrofager och T-celler. Osteoblaster bildar också osteoprotegerin (OPG) som motverkar osteoklastaktiveringen genom att hindra bindningen av RANKL till RANK. TNF- α kan även aktivera osteoklastprekursorn direkt och IL-1 kan inducera osteoklastaktivering oberoende av RANKL-RANK interaktion.

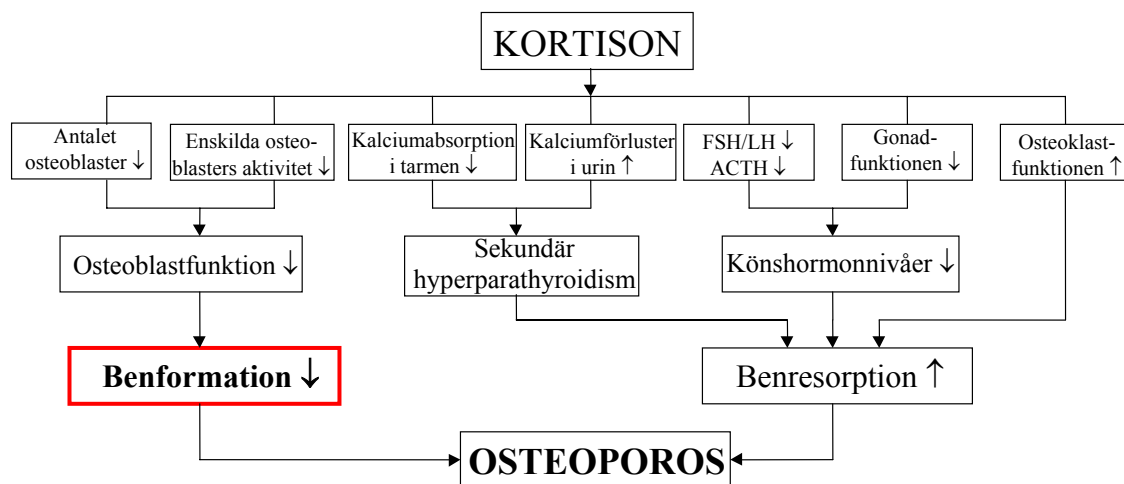


Balansen mellan utsöndringen av OPG och RANKL påverkar osteoporosutvecklingen (Illustrerat av Eva Bornefalk)

I en studie av RA-patienter kunde osteoporos predikteras med hjälp av minst tre av följande fem faktorer, CRP eller ESR >20, hög ålder (>50 år för kvinnor och >60 år för män), HAQ \geq 1,25, vikt <60 kg och kortisonbehandling någonsin (sensitivitet 76% för kvinnor och 83% för män)¹⁰.

Många reumatiker kommer tidigt in i klimakteriet. Den östrogenbrist som då uppkommer ökar ytterligare risken för osteoporos.

Mellan 30 % och 50 % av patienterna med långtids kortisonbehandling kommer att ådraga sig en eller flera frakturer⁷. Redan 3-6 månader efter behandlingsstart ökar denna risk¹¹ hos flertalet patienter, därefter sker en långsammare benförlust. Frakturrisken vid kortisonbehandling är dosberoende⁸. **Glukokortikosteroider** påverkar osteoklasterna men har framför allt en direkt negativ effekt på osteoblasterna med hämning av benformationen^{12 13}. Tarmens förmåga att ta upp kalcium minskar och kalciumutsöndringen via njurarna ökar, vilket kan leda till sekundär hyperparathyroidism med ökad benresorption^{14 15}. Glukokortikosteroider påverkar dessutom indirekt gonader och binjurebark genom att hämma hypofysens gonadotropin- och kortikotropinsekretion. Tillförsel av glukokortikosteroider har även en direkt effekt på gonaderna med minskad östrogen- och testosteronproduktion som resultat¹⁶.



(Britt-Marie Nyhäll-Wåhlin)

INDELNING

PRIMÄR OSTEOPOROS

Typ-1 postmenopausal osteoporos

Typ-2 åldersosteoporos (män och kvinnor >70 år)

SEKUNDÄR OSTEOPOROS

(sekundärt till sjukdomar och/eller läkemedel som medför en ökad risk för osteoporos enligt nedan)

Inflammatoriska reumatiska sjukdomar

Endokrina sjukdomar

Hyperthyreoidism
Hyperparathyreoidism
Hyperkortisolism
Hypogonadism
Insulinberoende diabetes mellitus

Gastrointestinala sjukdomar

Malabsorption (bl a celiaki)
Inflammatorisk tarmsjukdom
Leversjukdomar

Lungsjukdomar

Njursjukdomar

Neurologiska sjukdomar

MS
Parkinson
Stroke

Maligna sjukdomar

Multipelt myelom
Skelettmetastaser

Övrigt

Osteogenesis imperfecta
Anorexia nervosa
Organtransplantationer

Läkemedel

Kortikosteroider
Levaxin (översubstituering)
Antiepileptika
Heparin
Vissa cytostatika

VILKA PATIENTER BÖR UTREDAS AVSEENDE OSTEOPOROS?

Obligat utredningsbehov föreligger vid:

Tidigare lågenergifraktur

Peroral kortisonbehandling, pågående eller planerad (>3 mån)

Utredningsbehov föreligger också vid två eller flera riskfaktorer enligt nedan:

*Otillfredsställande inflammationskontroll och nedsatt fysisk funktion,
v g se sida 7*

Body mass index (BMI) <20 och/eller betydande viktförlust

Hög ålder

Hereditet

Tidig menopaus (<45 år)

Falltendens

Längdminskning >3 cm

Livsstilsfaktorer såsom rökning, fysisk inaktivitet, lågt intag av kalcium och vitamin D samt alkoholöverkonsumtion påverkar benmassan negativt och skall beaktas vid ställningstagande till osteoporosutredning.

Vid risk för sekundär osteoporos, framför allt vid kortisonbehandling (v g se sida 9) stärks indikationen för utredning.

Vid alla kroniska reumatiska sjukdomar, framför allt vid otillräcklig inflammationskontroll, är det mycket viktigt att redan tidigt i sjukdomsförloppet genom DXA-undersökning värdera om patienten befinner sig i riskzonen att utveckla osteoporos¹⁷. Detta gäller såväl RA som andra kroniska reumatiska sjukdomar, inte minst vid kortisonbehandling.

BASAL UTREDNING

- **Anamnes** v g se sida 10

- **Status** med tonvikt på:

Längd

Vikt

Kyfos

Endokrin rubbning

- **Laboratorieanalyser**

Hb

SR

Kreatinin

Calcium

Albumin

ALP

Kompletterande analyser som kan övervägas:

Elektrofores, serum och urin

TSH

Testosteron, vid lågt värde → Sexual hormone binding globulin (SHBG)

PTH

Malabsorptionsprover (för att utesluta inflammatorisk tarmsjukdom m m)

Biokemiska benmarkörer har ännu ingen plats i klinisk diagnostik.

- **Röntgen**

Bröst- och ländrygg (sidoprojektion med frågeställning kotkompression)

- **Bentäthetsmätning**

DXA höft- och ländrygg. V g se vidare metoder på sida 12

METODER FÖR BENTÄTHETSMÄTNING

1. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) anses vara rutinmetod idag. Man rekommenderar mätning av både *höft och ländrygg* då bentätheten i en viss mätlokal inte tillräckligt väl speglar värdet i andra lokaler. Häl-DXAs plats i kliniken är ännu ej tillfredsställande utvärderad.

Stor variation av bentätheten i olika kotkroppar bör inge misstanke om kompressioner. En komprimerad kota liksom uttalade degenerativa förändringar ger ett falskt för högt BMD-värde. DXA-undersökningen bör då kompletteras med en slätröntgen (sidoprojektion av bröst- och ländrygg).

Mätning oftare än vartannat år är ej meningsfullt då precisionen vid DXA-mätning är begränsad. Kortisonbehandling som innebär snabbare benförlust kan dock motivera tätare kontroller. DXA-apparater av olika fabrikat ger olika mätresultat. Det är därför viktigt att en förnyad undersökning utförs med samma apparat.

2. Quantitative Computed Tomography (QCT) ger en högre stråldos än DXA och används därför relativt lite i Sverige.

3. Ultraljudsmätning kan utföras på hälben och kan även ge en viss uppfattning om benets kvalitet. Bland kvinnor över 65 år ger ultraljud av häl ungefär samma säkerhet i att förutsäga risk för höft- och kotfraktur som DXA av höft och rygg¹⁸. Metoden är dock ej tillräckligt utvärderad.

VILKA PATIENTER SKALL BEHANDLAS?

- Alla patienter med tidigare *lågenergifraktur* skall behandlas med kalcium och vitamin D samt bör även behandlas med antingen bisfosfonater, Hormone Replacement Therapy (HRT), om klimakteriebesvär, eller selektiva östrogenreceptormodifierare (SERM).
- *Postmenopausala kvinnor med RA* och klimakteriebesvär kan erbjudas HRT för att förebygga och behandla osteoporos (v g se sida 17).
- Patienter som insättes på *glukokortikosteroidbehandling* skall behandlas profylaktiskt med kalcium och vitamin D. Vid beräknad behandling >3 månader skall bisfosfonater starkt övervägas med ledning av resultatet av DXA-mätning. Detta gäller speciellt patienter som behandlas med $\geq 7,5$ mg Prednisolon dagligen.

Vissa studier talar för att frakturrisken hos kortisonbehandlade patienter är större än BMD-värdet anger. Därför kan indikation för behandling föreligga redan vid *T-score -1,0 SD*. Den övriga riskprofilen får naturligtvis också vägas in.

FÖREBYGGANDE ÅTGÄRDER

- *Vikt.* Kroppsvikten har stor betydelse för bentätheten. Undervikt är en riskfaktor (BMI <20). Överväg dietistkontakt.
- *Kost.* Förutom tillräckligt energiintag är det viktigt med kalcium och vitamin D i kosten.
- *Rökning.* Tobak förefaller ha en direkt negativ effekt på benvävnaden. Dessutom är rökning associerad med låg vikt och tidig menopaus.
- *Fysisk aktivitet* har positiv effekt på benmassan, muskelstyrkan och balansen. Det är därför viktigt att undvika inaktivitet.
- *Fallförebyggande åtgärder:*
 - Syner:* Förbättra synen med korrekta glasögon, använd god belysning.
 - Minska/sätta ut läkemedel* som sedativa, hypnotika och blodtrycksläkemedel som inte är nödvändiga. Observera faran med polyfarmaci.
 - Fällor i hemmet* - lösa mattor, trösklar etc.
- *Övrigt.* Användning av höftskydd är den enda icke-farmakologiska interventionen som i en randomiserad studie visat sig ha frakturförebyggande effekt¹⁹, men det föreligger problem med compliance.

SAFEHIP finns att köpa på flera orter i landet, tfn 031-27 74 50

KPH-Höftskydd finns att köpa i Huddinge, tfn 08-449 56 50

FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Grundregeln är att den reumatiska sjukdomen skall behandlas så effektivt som möjligt

Kalcium och vitamin D₃

Rekommenderat dagligt intag av kalcium är cirka 1000 mg och 400-800E av vitamin D₃. Vid kortisonbehandling med negativ kalciumbalans behövs troligen upp till cirka 1500 mg kalcium dagligen. Vitamin D₃ tillförs via kosten samt bildas i huden under inverkan av solens UV-strålning.

Kalcium och vitamin D₃ och utgör basbehandling vid osteoporos både som profylax och som behandling i alla åldrar. Kontrollera S-Ca före insättning. Vid kortisonbehandling, även med låga doser, föreslås kalcium och vitamin D₃ i osteoporosförebyggande syfte. Kombinationsbehandling med kalcium och vitamin D₃ reducerar risken för höft- och perifera frakturer hos äldre^{20 21}. Behandling med kalcium och vitamin D₃ till RA-patienter med långvarig låg dos kortison, ökade BMD i ländryggen²².

Effekt och behov av kalcium och vitamin D₃ varierar med åldern. Första tiden efter menopaus tycks inte extra kalcium- eller D-vitamintillskott behövas. Kalciumabsorptionen och känsligheten för vitamin D avtar med åldern och bristtillstånd är vanligt hos de allra äldsta. Det föreligger nedsatt kalciumabsorption vid behandling med glukokortikosteroider.

Vid njurinsufficiens kan behandling med aktiva vitamin D-metaboliter ge bättre effekt på skelettet än vitamin D₃. Kalciumvärdet i serum måste dock följas, eftersom hyperkalcemi kan utvecklas.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är syntetiska läkemedel som hämmar osteoklastaktiviteten och därmed bennedbrytningen. Bisfosfonater metaboliseras inte utan retineras i benvävnaden under flera år. Cirka 1-5 % absorberas från mag-tarmkanalen. Detta innebär att bisfosfonater alltid måste intas på fastande mage med endast vatten för att absorptionen inte ytterligare ska försämrats.

Bisfosfonatbehandling är indicerad som förstahandsbehandling vid postmenopausal osteoporos och manlig manifest osteoporos. Vid kortisonbehandling bör bisfosfonater övervägas.

Tre bisfosfonater finns registrerade med indikationen osteoporos: Alendronat, etidronat och risedronat. Alla preparaten har i studier givit en ökning av BMD och minskad risk för kotkompressioner²³⁻²⁸. Alendronat och risedronat reducerar risken för alla perifera frakturer^{29 30}. Den förebyggande effekten på kotfrakturer är mycket övertygande dokumenterad framför allt för alendronat och risedronat.

Nu är också veckodos tillgänglig av alendronat och risedronat, vilket ökar patientcompliance. Denna doseringsform är godkänd utifrån påvisad likvärdig effekt jämfört med daglig behandling vad gäller ökning av BMD.

Ökning av bentäthet och reduktion av antalet kotfrakturer har även visats för kortisonbehandlade patienter³¹⁻³³.

Eftersom bisfosfonater retineras under mycket lång tid i benvävnad, bör detta beaktas vid behandling av yngre individer och fertila kvinnor.

Vanligaste biverkningen av bisfosfonater är magbesvär. Vid behandling med alendronat i daglig dosering har några fall med ulcerös esofagit rapporterats. Patienten skall uppmanas att noggrant läsa fabrikantens instruktioner om hur tablettorna skall intas.

Östrogen

Med östrogenbehandling avses behandling med så kallade medelpotenta östrogener som vanligen används mot klimakteriella symptom. Östrogen kombineras med gestagen till kvinnor som inte är hysterektomerade. Östrogenbehandling i form av p-piller eller lågdosbehandling avsedd för behandling av lokala slemhinnebesvär ingår inte.

Östrogenets verkningsmekanism på skelettet är komplex och inte fullständigt känd. Både osteoblaster och osteoklaster har östrogenreceptorer och hormonet kan verka såväl genom direkta mekanismer som indirekt via endokrina och immunologiska effekter. Efter menopausen normaliserar östrogensubstitutionen den ökade benomsättningen, vilket leder till ökning av benmineraltätheten utan att benvävnadens histologiska sammansättning förändras³⁴.

Det är väldokumenterat att östrogenbehandling ökar BMD^{35 36}. Även lägre doser av estradiol kan förbättra BMD och minska benomsättningen³⁷. Olika studier har visat på en fraktureducerande effekt av östrogenbehandling^{36 38}. I den hittills största prospektiva studien, Women's Health Initiative (WHI) med friska postmenopausala kvinnor fann man en minskad risk för höftfrakturer, kotkompressioner, och underarmsfrakturer såväl som totala antalet frakturer hos de östrogenbehandlade kvinnorna.

Vad gäller inflammatoriska reumatiska sjukdomar är det visat att östrogenbehandling ökar BMD och har en skyddande effekt på skelettet vid kortisonbehandling samt påverkar livskvaliteten gynnsamt hos postmenopausala kvinnor med RA³⁹⁻⁴². Frakturdata saknas för inflammatoriska reumatiska sjukdomar. Det är nyligen visat i en prospektiv randomiserad kontrollerad undersökning att östrogenbehandling till postmenopausala kvinnor med RA har en positiv inverkan på sjukdomsaktiviteten samt indikerade även en ledskyddande effekt⁴².

Vid SLE rekommenderas däremot inte östrogenbehandling eftersom detta kan aggravera/aktivera sjukdomen⁴³.

Till följd av resultaten i bl.a. WHI publicerade Läkemedelsverket i december 2003 nya rekommendationer för hormonell substitutionsbehandling i klimakteriet. Östrogenbehandling kan användas

mot typiska klimakteriesymptom, men rekommenderas inte längre som förstahandsval vid osteoporos. Kan dock övervägas som andrahandsval.

Sammanfattningsvis finns data som talar för att östrogenbehandling till postmenopausala kvinnor med RA har flera gynnsamma effekter utöver förbättring av BMD, såsom minskad inflammatorisk aktivitet och uppbromsning av leddestruktion. Risken för biverkningar får vägas in i valet av medicinering mot osteoporos efter en individuell bedömning och i samråd med patienten och hennes gynekolog.

SERM (selektiva östrogenreceptormodifierare)

Raloxifen är det första registrerade SERM-preparatet med indikationen förebyggande av kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med ökad risk för osteoporos^{44 45}. Det har en östrogenliknande effekt på skelettet, men ingen negativ inverkan på bröstvävnad eller endometrium. Värmevallningar, benkramper och ventromboser förekommer som biverkningar.

Parathyreoideahormon (PTH)

Teriparatid ökar serumkoncentrationen av joniserat kalcium och tycks också ha en direkt effekt på osteoblasterna. Studier av intermittenta injektioner har visat en ökning av bentätheten och minskad risk för kotkompressioner⁴⁶. Man har också sett signifikant ökad BMD i ländrygg hos kvinnor med kortisoninducerad osteoporos⁴⁷. Injiceras subkutant dagligen.

Indikationen för teriparatid är behandling av manifest osteoporos hos postmenopausala kvinnor under begränsad tid (18 månader) samt ingår i läkemedelsförmånerna enbart vid behandling av:

- Kvinnor som drabbats av minst en tidigare osteoporosrelaterad fraktur och som har $BMD < -3$.
- Kvinnor som drabbats av minst en tidigare osteoporosrelaterad fraktur och för vilka det dokumenterats att de på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar bisfosfonatbehandling.
- Kvinnor som trots pågående bisfosfonatbehandling drabbas av upprepade osteoporosrelaterade frakturer sedan behandlingen inleddes.

Preparatet bör endast förskrivas av specialintresserade läkare.

ÖVRIG MEDICINERING

Aktiva vitamin D-metaboliter

Vid njurinsufficiens är bildningen av aktivt vitamin D nedsatt, varför behandling bör övervägas. Då risk för hyperkalcemi föreligger vid användning av aktivt vitamin D, bör S-Ca noga följas. Huruvida frakturforebyggande effekt finns är inte klarlagt.

Testosteron

Testosteronbehandling bör väljas i första hand vid manlig manifest osteoporos då hypogonadism är konstaterad, liksom vid steroidinducerad osteoporos och påvisad gonadsuppression.

Calcitonin och **fluorider** har för närvarande ingen dokumenterad plats i behandling av osteoporos.

ICKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Ortopedkirurgisk behandling

Färska, mycket smärtsamma kotfrakturer kan bli föremål för vertebroplastik alternativt kyfoplastik. Vid vertebroplastik sprutas under genomlysning varm cement in i den hopfallna kotkroppen via pedunklarna. Momentan smärtfrihet uppnås som regel även om kotkroppens form ej helt kan återställas. Vårdtiden är kort (några timmar) och komplikationsrisken ringa (atraumatisk metod). Vid kyfoplastik förs först en ballong in i kotkroppen via pedunklarna. Ballongens begränsningar tillåter att cement sprutas in i kotan under högt tryck, varvid kotformen kan återställas samtidigt som smärtfrihet uppnås. Kyfoplastik är en mer riskfylld behandling, samt avsevärt mer kostsam än vertebroplastik. Metoderna finns på enstaka Röntgen- respektive Ortopedkliniker i Sverige.

FRAMTIDA TERAPI

Bisfosfonater med alternativa administrationsformer och glesare dosintervall samt nya typer av SERM är under utveckling. Det finns även studier med olika typer av intervention i RANKL/OPG-systemet.

Referenser:

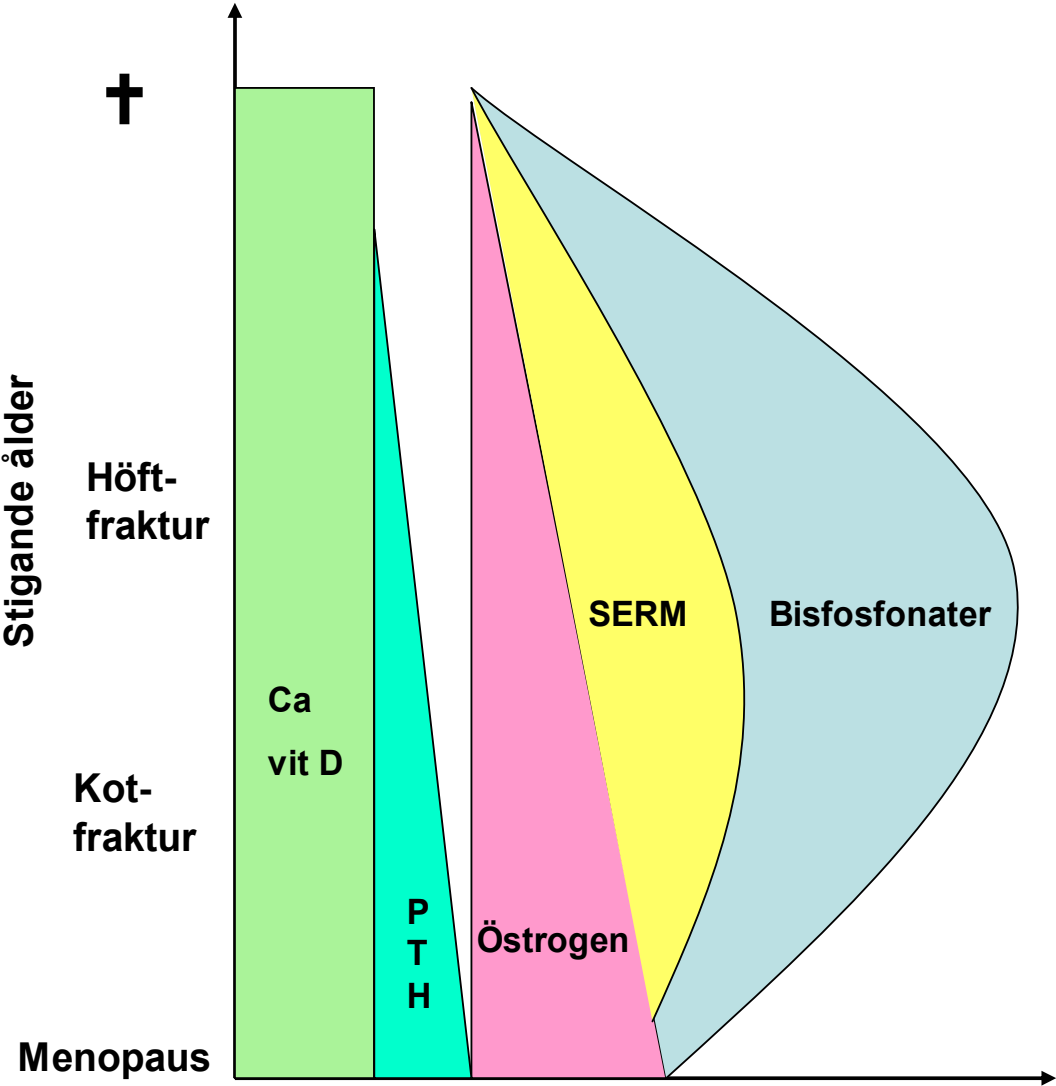
1. Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30(7):721-8.
2. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(11):2582-9.
3. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):617-23.
4. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54(1):49-52.
5. Huusko TM, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Ann Rheum Dis* 2001;60(5):521-2.
6. Spector TD, Hall GM, McCloskey EV, Kanis JA. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Bmj* 1993;306(6877):558.
7. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112(5):352-64.
8. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1383-9.
9. Ralston SH. What determines peak bone mass and bone loss? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(3):479-94.
10. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2002;61(12):1085-9.
11. Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30(1):83-103.
12. Gronowicz GA, McCarthy MB. Glucocorticoids inhibit the attachment of osteoblasts to bone extracellular matrix proteins and decrease beta 1-integrin levels. *Endocrinology* 1995;136(2):598-608.
13. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14(7):1061-6.
14. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979;64(2):655-65.

15. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983;32(2):151-6.
16. Hsueh AJ, Erickson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 1978;32(5):639-48.
17. Keller C, Hafstrom I, Svensson B. Bone mineral density in women and men with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):213-20.
18. SBU. Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling. 2003;Rapport nr 165/1.
19. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993;341(8836):11-3.
20. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637-42.
21. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337(10):670-6.
22. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(12):961-8.
23. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437-43.
24. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71.
25. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323(2):73-9.
26. van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998;37(1):87-94.
27. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
28. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized

- controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 1999;282(14):1344-52.
29. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* 1998;280(24):2077-82.
 30. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40.
 31. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337(6):382-7.
 32. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309-18.
 33. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(5):292-9.
 34. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23(3):279-302.
 35. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117(1):1-9.
 36. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 2003;290(13):1729-38.
 37. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(8):1042-8.
 38. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36(3):181-93.
 39. van den Brink HR, Lems WF, van Everdingen AA, Bijlsma JW. Adjuvant oestrogen treatment increases bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52(4):302-5.
 40. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37(10):1499-505.

41. MacDonald AG, Murphy EA, Capell HA, Bankowska UZ, Ralston SH. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994;53(1):54-7.
42. D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(7):1456-63.
43. Carlsten C. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus: is it dangerous? *Rheumatology Review series* 1999;3:2-4.
44. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337(23):1641-7.
45. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama* 1999;282(7):637-45.
46. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
47. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102(8):1627-33.

Schematisk osteoporosbehandling av kvinnor



Lathund för handläggning av *osteoporos* vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

- **Vilka patienter bör utredas?**

Obligat utredningsbehov föreligger vid:

Tidigare lågenergifraktur

Peroral kortisonbehandling, pågående eller planerad (>3 mån)

Utredningsbehov föreligger också vid två eller flera riskfaktorer enligt nedan:

Otillfredsställande inflammationskontroll och nedsatt fysisk funktion,
v g se sida 7

Body mass index (BMI) <20 och/eller betydande viktförlust

Hög ålder

Hereditet

Tidig menopaus (<45 år)

Falltendens

Längdminskning >3 cm

Utredning

Laboratorieprover: Hb, SR/CRP, kreatinin, kalcium, albumin, ALP

Utifrån anamnes och status ev. komplettering med: serum- och urinelfores,
TSH, PTH, testosteron, malabsorptionsprover

Röntgen: Sidobild bröst- och ländrygg vid ryggsmärtor o/e längdminskning >3 cm

Bentäthetsmätning: DXA ländrygg och höft

- **Vilka patienter ska behandlas?**

Tidigare kotfraktur och T-score <-1 SD

Annan tidigare lågenergifraktur och T-score <-2 SD

Pågående eller planerad kortisonmedicinering enligt ovan och T-score <-1 SD

Överväg starkt behandling av:

Alla lågenergifrakturen oavsett T-score

Postmenopausala kvinnor

Patienter med aktiv sjukdom

Patienter med nedsatt funktion

Patienter med T-score <-2,5

Behandling

Med alla patienter ska livsstilsfaktorer diskuteras och dagligt tillägg av kalcium 1 gram och D-vitamin 800 E (20µg) ges samt ev. hypogonadism substitueras.

Tidigare lågenergifraktur

Kvinnor:

1. HRT till postmenopausala med klimakteriesymptom
2. Bisfosfonater
3. SERM

Män:

1. Bisfosfonater

Kortisonmedicinering utan tidigare lågenergifraktur

Kvinnor:

1. HRT till postmenopausala med klimakteriesymptom
2. Bisfosfonater

Män:

1. Bisfosfonater

Kortisonmedicinering med tidigare lågenergifraktur

Kvinnor och män: Bisfosfonater

Vid andra anledningar till osteoporosbehandling

Förslagsvis enligt ”tidigare lågenergifraktur”

