

State of the Art - Osteoporos

Innehåll

Definition
Epidemiologi
Etiologi och patogenes
Symtom
Utredning - diagnostik
Prevention
Prognos
Behandling
Referenser
Dokumentinformation

Definition

Osteoporos definieras som ett tillstånd med minskad benvävnad, förändringar i benets mikrostruktur, sämre hållfasthet och ökad frakturnrisk (Consensus Development Conference Statement 1991). Det saknas ofta en entydig bakomliggande orsak till osteoporos. Diagnosen osteoporos har fått en operationell definition av en expertgrupp inom WHO, som fått en global acceptans. Den omfattar dock enbart kvinnor och i huvudsak mätställena höft, rygg och underarm. Denna diagnos baseras enbart på bentäthetsvärdet:

- *Normal benmineralhalt* föreligger då bentätheten ligger inom en standardavvikelse från medelvärdet för unga vuxna individer i samma population.
- *Minskad benmassa* (osteopeni) anses föreligga då bentätheten ligger mellan 1 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna individer i samma population.
- *Benskörhet* (osteoporos) anses föreligga då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population.
- *Manifest osteoporos* anses föreligga då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population samt att det dessutom föreligger minst en fraktur beroende på benskörhet.

Man använder således en riskfaktor som definition av sjukdom, på liknande sätt som hypertoni diagnostiseras som ett blodtrycksvärde, diabetes som glukosvärde, hyperkolesterolemi av ett högt kolesterolvärde. För intervention bör man använda andra riskfaktorer tillsammans med benmassevärde för att bestämma behandlingsformer.

Osteoporos definierat som låg benmassa ger i sig inga symtom utan den kliniska manifestationen av osteoporos är frakturer, som har hög morbiditet och hög kostnad, speciellt höftfrakturen. De flesta lågenergetiska (definieras som fall i samma plan) frakturer har relation till osteoporos. De mest typiska frakturerna är höftfraktur, kotfraktur, handledsfraktur, axelfraktur (collum chirurgicumfraktur). Patienter med höftfraktur har en ökad mortalitet jämfört med befolkningen i övrigt samt även en påtaglig morbiditet då exempelvis endast 50% av höftfrakturpatienterna 1 år efter frakturen återfått det funktionella status de hade före höftfrakturen.

Epidemiologi

Osteoporos, diagnostiserat enligt WHO:s kriterier, baserat på benmassemätning, omfattar en stor grupp kvinnor i det svenska samhället. Vid mätning av bentätheten i höften har 7% av svenska kvinnor i åldersgruppen 50-59 år osteoporos, i åldersgruppen 60-69 år 22%, i åldersgruppen 70-79 år 31% och i åldersgruppen 80-89 år 36%. I åldersgruppen 50-89 år har cirka 300 000 svenska kvinnor osteoporos (SBU-rapport 1995). Om mätningen i stället görs i ryggen har cirka 450 000 svenska kvinnor diagnosen osteoporos. Antalet frakturer som är den kliniska konsekvensen av osteoporos är hög och uppskattas till cirka 60 000 per år i Sverige, varav 18 000 är höftfrakturer, 10 000 kotfrakturer, 25 000 handledsfrakturer. Livstidsrisken för en 50-årig kvinna, då man även tar med i beräkningen den ökande livslängden, är 22,7% och för män 11,1%, i ålder 70 år 21,2% respektive 9,6% (Odén et al 1998). Även höft- och kotfrakturen har en mycket hög livstidsrisk i Sverige. I EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) har 600 kvinnor och män i Malmö, 50-80 år prospektivt följts med två röntgenundersökningar av ryggen, och incidensen för en ny kotfraktur är kring 1% per år i 65-års åldern. Då räknas både symtomgivande och icke-symtomgivande kotfrakturer in.

I relation till övriga länder har Skandinavien den högsta incidensen av höftfrakturer i världen. I EVOS-studien hade Skandinavien den högsta frekvensen av kotfrakturer i Europa. I en annan studie i Europa hade Sverige även den högsta incidensen av hospitaliserade patienter med kotfrakturer. Konsekvensen av osteoporos - fraktur - är således vanligast i Skandinavien av övriga länder i världen. Benmasseskillnaderna mellan länderna är dock inte så stora att de kan förklara hela skillnaden. Troligen spelar andra orsaker än benmasseskillnader roll, såsom olika längd och vikt, olika fysisk aktivitet, olika life expectancy, vilket kan ha som konsekvens att tidigare, då Sverige hade den högsta levnadslängden, vi med hjälp av sjukvård hade mer äldre som då var sjukare och lättare fick frakturer. Skandinaviska kvinnor är längre och magrare har därmed lägre BMI och högre risk för höft och kotfrakturer än övriga kvinnor i Europa.

Etiologi och patogenes

Benvävnaden är en levande vävnad som omsätts genom hela livet. I vuxen ålder sker en ständig benomsättning - remodellering - så att gammal benvävnad ersätts med ny för att öka hållfastheten. Denna process startar alltid med en bennedbrytning genom en aktivering av osteoclaster som bryter ner det gamla benet. Därefter sker en aktivering av osteoblasterna som bygger upp benvävnaden med en osteoidvävnad som sedan förkalkas. Hela denna sekvens tar 3-6 mån hos den normala individen. Normalt är bennedbrytningsdelen och uppbyggnadsprocessen helt i balans så att nettoresultatet av benomsättningen - remodelleringen - ger samma mängd ben som individen haft tidigare. Vid osteoporos uppträder en obalans mellan nedbrytningen och uppbyggnaden av skelettet så att slutresultatet blir en förlust av ben. Denna obalans kan ske på flera olika sätt, antingen både med ökad formation och ökad nedbrytning där nedbrytningen är större eller att båda är nedsatta men nedsättningen är mindre på formationsfasen. Dessa olika tillstånd kallas "high" respektive "low turnover" osteoporos. Samspillet mellan nedbrytning och uppbyggnad av osteoclaster respektive osteoblaster är kopplat så, att i normalfallet om man förändrar det ena förändrar man också det andra.

Hos den normala individen omsätts cirka 5-10% av skelettet varje år, olika i olika delar av kroppen. Det trabekulära benet i kotorna omsätts snabbare än det kortikala benet i rörbenen. Vid menopaus sker en ökning av skelettomsättningen och därmed en ökning av benförlusten.

Vid behandling med cortison får man vid peroral behandling en snabbt ökad benförlust och den största förlusten sker ofta under de första 6-12 månaderna. I fråga om cortison-medicinering finns inga säkra lägsta doser som inte påverkar benmassan utan detta sker mycket individuellt. Rent statistiskt har man funnit att prednisolondoser överstigande 7,5 mg per dag eller motsvarande, är associerat till utvecklingen av osteoporos.

Risikfaktorer för osteoporos och osteoporosfrakturer har definierats. Ett flertal sådana har man funnit som varit relativt oberoende av varandra. Riskfaktorerna har klinisk betydelse då de kan användas till urval av patienter för bentäthetsmätning och för intervention. Några av riskfaktorerna framgår av tabell 1.

Icke påverkbara riskfaktorer	Påverkbara riskfaktorer
Ålder	Låg benmassa
Hereditet för osteoporosfrakturer	Rökning
Tidigare frakturer	Fysisk inaktivitet
Längdminskning >3 cm	Fallbenägenhet
Kvinnligt kön	Tidig menopaus
	Bristfällig kost
	Låg vikt eller lågt body mass index
	Östrogenbrist
	Nedsatt syn
	Nedsatt hälsa
	Sekundär osteoporos (inkl. läkemedelsbehandling)

Tabell 1. Riskfaktorer för osteoporos.

Exempel på sekundär osteoporos:

- Långvarig corticosteroidbehandling
- Behandling med vissa andra läkemedel, t.ex. heparin, antiepileptika, immunmodulerande läkemedel, suppressionsbehandling med tyroxin
- Reumatoid artrit
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Malabsorption
- Långvariga amenorréperioder hos kvinnor i fertil ålder
- Hypogonadism hos män.

Symtom

Låg benmassa i sig ger inga kliniska symtom. Möjligen kan en del kvinnor utan trauma få kotfraktur som kan ge smärta. Den kliniska manifestationen är en fraktur. De flesta frakturer inträffar efter fall och röntgenundersökning är då nödvändig för att diagnostisera frakturen. I vissa fall av höftfrakturer är frakturen inte synlig på den initiala röntgenbilden utan patienten måste följas upp med ny snar röntgen och eventuellt MR-undersökning.

Utredning - diagnostik

Diagnosen osteoporos, enligt WHO, sätts med bentäthetsmätning. Ett flertal tekniker för sådana mätningar finns. Själva WHO-definitionen omfattar för närvarande endast DXA- och SXA-teknikerna vid mätning på höft, rygg och handled hos kvinnor.

De metoder som används idag för att bestämma bentätheten kan indelas i två huvudgrupper, en grupp som utnyttjar joniserad strålning och en grupp som utnyttjar icke-joniserad strålning. De metoder som utnyttjar joniserad strålning kan indelas i de som använder isotoper och de som använder röntgenrör (i kliniskt bruk idag används enbart de som utnyttjar röntgenrör). De röntgenbaserade metoderna ger ett betydligt bättre strålningsutbyte och därmed kortare mättid och högre precision än de som använder radioaktiva isotoper. Isotoperna behöver bytas ofta i jämförelse med röntgenrörsmetoderna och dessa behöver därmed inte kalibreras om så ofta.

SPA (single energy photon absorptiometry) är den äldsta metoden för bentäthetsmätning i kroppen men används knappast alls kliniskt idag. Metoden utnyttjar vanligtvis energi från jod (I^{125}) och kan mäta perifera delar av skelett såsom underarm och hälben.

SXA (single energy x-ray absorptiometry) används idag kliniskt och man utnyttjar en energi från ett röntgenrör för att bestämma benmineralinnehållet i de perifera delarna liksom vid SPA-tekniken. Precisionen är in vivo 0,5-1% och noggrannheten cirka 9%. Stråldosen är cirka 1 mikroSv.

DPA (dual energy photon absorptiometry) är en teknik som utvecklades från SPA, där man nu har två energier, vanligtvis gadolinium ($Gd-153$). Med två energier behöver man inte omge objektet med vatten och detta gör att metoden är lämplig för de centrala delarna av skelettet, t.ex. rygg och höft. Ett problem har varit att fettinnehållet i benmärgen spelar roll. Enbart 10% ökning av förändringarna i benmärgens fettinnehåll ger -1% mätfel av bentätheten. Alltså 1% för lågt värde. Denna metod fick ingen större utbredning i Sverige.

DXA (dual energy x-ray absorptiometry) är den vanligaste tekniken i Sverige idag och baseras liksom SXA på ett röntgenrör som strålkälla, där man mäter två energier från röntgenstrålningen. Det finns två metoder med DXA, en med avgränsade stråle (pencil beam) som vandrar över mätområdet och en detektor som följer med. Med den andra metoden sänds ett knippe av strålar (array fan beam) och flera detektorer fångar upp den energi som passerar genom vävnaderna. Dessa metoder ger inte helt samma resultat p.g.a. de olika geometriska förhållandena mellan strålkälla och detektor.

I kliniskt bruk används DXA-tekniken för att mäta benmineralinnehållet i ländrygg och höft och vid vissa tillfällen helkroppsmätning. En del apparater kan även mäta kroppssammansättningen. I ländryggen mäter man vanligen kotorna L1-L4 eller L2-L4 och vid mätning över

höften mäts neck (motsvarar anatomiskt området collum), Wards triangel och trochanter-området. Nyare apparater kommer att kunna integrera dessa tre områden och ge ett totalhöftmätningvärde i stället. Precisionen in vivo är cirka 1% vid mätning med DXA och noggrannheten cirka 10%. En förändring av fett i benmärgen ger samma förändring som för DPA. Den effektiva stråldosen är 1-8 mikroSv. Man har även utvecklat DXA-tekniken med bättre upplösning så att man kan studera kotornas utseende, MXA (morphometric x-ray absorptiometry), och därigenom mäta kothöjden och kunna definiera kotdeformitet/kotfraktur. Denna metod förefaller dock ha betydligt högre stråldos, troligen kring 50 mikroSv.

QCT (quantitative computed tomography), där man använder datortomograf för att bestämma benmineralhalten. Denna teknik har fördelen att den kan mäta den sanna bentätheten, d.v.s. bentätheten per cm^3 medan DXA enbart mäter bentätheten per cm^2 . Datortomografen påverkas ännu mer av fettinnehållet än DXA vid mätning. Precisionen är cirka 1,5-4% och noggrannheten är mellan 10-20%. Stråldosen är relativt hög, cirka 50-400 mikroSv beroende på tekniken (SBU 1995).

Ultraljud är en teknik där man använder flera storheter med ultraljud. Förutom att man kan bestämma absorptionen av ultraljudet (BUA - broad band ultrasound attenuation), kan man även mäta ljudets hastighet i benet (SOS - speed of sound). Man har diskuterat om man därigenom kan mäta delar av benkvaliteten och man har även infört en storhet stiffness, som är en kombination av BUA och SOS. Precisionen är mellan 2-4%, noggrannheten cirka 20% och utan joniserande strålning. Korrelationen mellan ultraljud och DXA ligger på 0,5-0,8.

MRI (magnetresonans) mäter fosforinnehållet i skelettet och med ny teknik kan man mäta antal trabekler samt strukturen av benet. Detta är dock fortfarande på forskningsstadiet.

Radiogrammetri konverterar en vanlig röntgenundersökning till bentäthet genom att använda en fantom.

Nya tekniker med digital röntgen håller på att utvecklas för att kunna mäta bentäthet med hjälp av en digitaliserad röntgenbild.

Det är viktigt att bentäthetsmätningen har god prediktion för nya frakturer. I flera prospektiva, longitudinella studier har man visat att för 1 SD-sänkning av benmassan är relativa risken 2,6 att få en höftfraktur om man mäter på höften. För att få någon osteoporosfraktur är relativa risken 1,6 för 1 SD av benmätning med vilken benmätningsteknik som helst. Dessa värden är helt jämförbara med blodtrycks prediktion för stroke och bättre än kolesterolvärdens prediktion för hjärtinfarkt. Således är bentäthetsmätning en lika god prediktor som blodtryck, skillnaden är att tillgängligheten är betydligt sämre och att mätningen är dyrare. Att man uttryckt det hela i 1 SD sänkning beror på att det finns flera tillverkare av bentäthetsmätningstrustningar som använder olika algoritmer, vilket gör att man ännu inte kan använda ett enhetligt värde som cut-off värde för diagnosen osteoporos. Detta är dock på gång och kommer under det närmaste året då man standardiserar apparaterna enligt en gemensam fantom till ett sBMD.

Förutom bentäthetsmätning är ryggröntgen en viktig utredning av patienter, speciellt med ryggsmärtor och längdförkortning sedan 25 års ålder, då vi kan identifiera kotfrakturer som har en mycket stort prediktivt värde för nya frakturer.

Man bör göra en ordentlig klinisk utredning, dels för att identifiera om patienten kan ha en annan sjukdom (sekundär osteoporos) och dels för att identifiera riskfaktorer som är använd-

bara vid ställningstagande till bentäthetsmätning eller intervention mot osteoporos. Anamnesen skall därför vara strukturerad och omfatta de riskfaktorer som nämnts och bedömning av ryggens anatomi, funktion samt funktionshinder efter benbrott.

Förutom den kliniska utredningen rekommenderas i Läkemedelsverkets information 1:97 att man bör göra en laboratorieutredning för att bedöma om det föreligger sekundär osteoporos: SR, Hb, S-Ca, S-Albumin, S-Fosfat, S-ALP, S-Kreatinin, S-TSH, S-Testosteron (hos män). Efter klinisk bedömning och laboratediagnostik tas ställning till om ytterligare utredning bör företas p.g.a. misstanke om sekundär osteoporos eller annan skelettsjukdom. Denna utredning kan då vara omfattande.

Benbiopsi är indicerad vid misstanke på annan metabolisk skelettsjukdom än osteoporos, t.ex. osteomalaci.

Flera biokemiska markörer har visat sig ha prediktiv förmåga att identifiera individer som kommer att få en fraktur i stora populationer. Den kliniska användbarheten är ännu inte klarlagd.

Vilka bör utredas?

I en SBU-utredning (1995) rekommenderade man att bentäthetsmätning kan vara angeläget i följande situationer:

1. För patienter med grundsjukdom som medför ökad risk för benbrott och för patienter med kotfrakturer.
2. För patienter med speciella sjukdomar, vilka behandlas så att det föreligger ökad risk för skelettet, t.ex. längre tids behandling med cortison.
3. För att följa upp effekten av behandling mot osteoporos under förutsättning att detta görs under kontrollerade former och att mätningarna som krävs inte görs med kortare intervall än 2 år.
4. Forskningsprojekt.

I klinisk praktik betyder det att underlaget finns för att överväga bentäthetsmätning för att identifiera framtida frakturrisks hos riskgrupper.

I en uppföljning av SBU-rapporten (Johnell, Sääf Läkartidn 1999) diskuteras när man bör överväga bentäthetsmätning. Det bedömdes att en bentäthetsmätning är motiverad före 65 års ålder om flera av nedanstående riskfaktorer föreligger. Vid ålder över 65 år kan en enstaka riskfaktor vara tillräcklig för att överväga bentäthetsmätning.

1. Tidigare osteoporosfraktur
2. Längdminskning >3 cm före 70 års ålder, >5 cm efter 70 års ålder (undersökningen bör kompletteras med en ryggröntgen för differentialdiagnos av annan ryggsjukdom)
3. Systemisk cortisonbehandling i farmakologisk dos. Andra indikationer kan vara när man påbörjar en cortisonbehandling och planerar att fortsätta mer än 3 månader med en dos motsvarande 7,5 mg prednisolon eller högre
4. Hereditet för osteoporosfraktur, t.ex. om modern haft en höftfraktur
5. Lågt BMI under 19-20 och >10 kg viktsförlust sedan 25 års åldern har visat sig vara en god riskfaktor för framtida frakturer
6. Tidig menopaus före 45 års ålder

7. Sjukdomar som leder till sekundär osteoporos
8. Radiologiskt fynd av förtunnad benstomme på vanliga röntgenbilder.

Om dessa riskfaktorer enbart skall användas som indikation för bentäthetsmätning, eller i framtiden även som indikation för behandling, får kommande utredning visa. Det finns inte anledning att göra bentäthetsmätning om inte resultatet påverkar uppföljning eller behandling.

Prevention

Prevention kan ha olika mening. Man talar om primär prevention, sekundär prevention och tertiär prevention.

För osteoporosprevention har man dels diskuterat en befolkningsstrategi där man genom information får folk att minimera sina riskfaktorer, som t.ex. att öka sin fysiska aktivitet, minska rökning etc. och därmed förbättra benmassan hos hela populationen. Denna typ av intervention vore intressant att testa då det inte finns några bra studier som visar effekt av en sådan intervention, men rimligen borde de ha god effekt. Den andra strategin är identifiering av högriskgrupper, antingen med screening eller case finding. Vid denna typ av prevention identifierar man högriskgrupperna med hjälp av riskfaktorerna nämnda ovan. Dessa personer inbjudes till bentäthetsmätning och de som har låg bentäthet får då en intervention för att minska frakturnrisken. Ett flertal läkemedel finns registrerade för prevention av osteoporos. Båda tillvägagångssätten är mycket attraktiva. Högriskstrategin kan innebära antingen screening i samband med mammografi eller att man i samband med ett läkarbesök alltid frågar ut om riskfaktorer för osteoporos. De som har dessa får möjlighet att få en bentäthetsmätning - opportunistisk screening. Denna typ av screening har heller inte testats i studier men är troligen betydligt mer kostnadseffektivt än att göra en allmän screening med benmassemätning. Utvärdering av dessa högriskstrategier måste göras snarast.

Det förefaller således finnas goda möjligheter för prevention av denna åkomma, dock finns inga konklusiva studier med frakturer som endpunkter med denna typ av intervention kring 50 års ålder.

Prognos

Låg bentäthet ger i sig inga symtom men är också en god prediktor för ökad mortalitet. Detta har visats i två studier från Sverige. En studie från Malmö visar att både män och kvinnor med låg benmassa har ökad mortalitet och en studie från Göteborg visar att bentäthetsmätning är en bättre prediktor för död än vad blodtryck och kolesterol är. En amerikansk studie har visat att hos kvinnor är låg benmassa en prediktor för död. Det förefaller också vara andra associationer med sjukdomar, som t.ex. bröstcancer, men forskning pågår fortfarande inom detta fält.

Frakturerna har en dålig prognos. För höftfrakturer finns ett mycket stort antal studier som visat dels ökad mortalitet och dels ökad morbiditet. Höftfrakturpatienterna är redan före frakturen sjukare än befolkningen i övrigt, vilket gör att den funktionsnedsättning man får av höftfrakturen slår hårt mot denna patientgrupp. I en studie från Malmö följdes 1200 höftfrakturpatienter prospektivt och man fann att efter 1 år endast 50% hade återvänt till det funktionella status och ADL-status som de hade före frakturen. Detta var dock åldersberoende, de med hög ålder förlorade mer avseende funktionen.

Kotfrakturer är svårare att bedöma då några kotfrakturer är symtomfria men i en studie där kotfraktur-patienter följts under 12 år, fann man att det var en dubblerad risk att ha smärta i ryggen efter 12 år och dubblerad risk att behöva ha hemhjälp. Flera studier visar att livskvaliteten är sänkt efter en kotfraktur. I en ny studie visas att man i de flesta domäner i livskvalitet har en signifikant sänkning efter en kotfraktur. Kotfraktur ger även ökad dödlighet jämfört med befolkningen i övrigt.

Handledsfrakturen ger en måttlig sänkning av morbiditeten, cirka 10% har svåra besvär efter 1-3 år. Axelfrakturen har högre morbiditet, 10-20% har besvär efter 1-3 år.

Sammantaget visar detta att höftfrakturen har en morbiditet liknande flera av de övriga allvarliga kroniska sjukdomarna.

Behandling

Till skillnad från prevention finns goda studier av patienter med diagnosen osteoporos samt tidigare fraktur, som visar fraktur reducerande effekt.

Icke-farmakologisk behandling

Här finns viktiga åtgärder som kan vidtagas för patienten.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har i epidemiologiska studier visat sig ha positiv effekt på skelettet. Även i randomiserade studier har ökad fysisk aktivitet positiv effekt på muskelstyrka och falltendens. Randomiserade studier om frakturnedsättning i samband med ökad fysisk aktivitet finns ännu inte men epidemiologiskt är sambandet starkt och även data på benmasseökningar talar för en effekt.

Kost

Det är viktigt med en adekvat kost som är allsidig med tillräckligt kalcium, vitamin D och energiintag. Undervikt och viktminskning är riskfaktorer för frakturer. Särskilt utsatta grupper är personer med ätstörningar och äldre med inadekvat kost.

Rökning

Rökning är en svagare riskfaktor för osteoporos än för hjärtsjukdomar. Dessutom är rökning associerad med låg vikt och tidig menopaus. Tobak förefaller vidare ha direkt negativ effekt på benvävnaden.

Alkohol

Ett moderat alkoholintag förefaller inte ha någon negativ inverkan på förekomsten av osteoporos. Emellertid är alkoholmissbruk en klar riskfaktor för osteoporos, fall och frakturer.

Fallförebyggande åtgärder

Rekommendationer från Läkemedelsverket 1:97 föreslår följande fallförebyggande åtgärder:

- Förbättra synen med korrekta glasögon. Använd god belysning.
- Minska/sätta ut läkemedel som är sedativa, hypnotika och blodtrycksläkemedel som inte är nödvändiga. Observera faran för polyfarmaci!
- Observera lösa mattor, trösklar etc, utgör vanliga fällor i hemmet.
- Höftskydd har visat sig minska förekomsten av höftfraktur hos sjukhemspatienter, med ibland över 50% reduktion av höftfrakturerna. Det förefaller dock vara problem med compliance, vilket inte är testat ännu i allmänt bruk.

Andra viktiga åtgärder är att behandla sjukdomar associerade med osteoporos och därigenom kunna minska osteoporosutvecklingen samt behandling av smärta.

Behandling med icke-specifika läkemedel

En viktig åtgärd är att hjälpa patienter med smärta då detta ofta är det som patienten söker för, t.ex. att efter en kotfraktur ge adekvat smärterapi med analgetika.

Specifik läkemedelsbehandling

Ett flertal läkemedel har visat sig ha signifikant positiva effekter på benmassan. De i Sverige idag godkända läkemedlen diskuteras nedan:

Östrogen

Östrogen är förstahandsvalet till kvinnor kring menopausen och upp mot 70 års ålder. Ett flertal randomiserade studier har visat att östrogenbehandling ger cirka 3% benmasseskillnad per år i förhållande till en placebogrupp. De flesta studier är gjorda kring menopausen. Frakturreduktion finns endast i en randomiserad studie som visar en fraktur reducerande effekt på kotfraktur av östrogenbehandling. Däremot finns ett mycket stort antal epidemiologiska studier där man har visat att höftfrakturfrekvensen är hälften hos de som tagit östrogen jämfört med de som inte tagit östrogen. Dock finns alltid potentiella bias i epidemiologiska studier. Sammantaget finns så mycket god dokumentation på benmasseökning i randomiserade studier och frakturreduktion i epidemiologiska studier att man kan rekommendera östrogen som förstahandsvalet till kvinnor kring menopausen och upp mot 70 års ålder.

Den rekommenderade dosen som osteoporosprofylax är konjugerat östrogen 0,625 mg per dygn. Peroralt östradiol 2 mg per dygn. Transdermalt östradiol 50-100 mikrog per 24 tim. Enbart östrogen rekommenderas endast till hysterektomerade kvinnor. Kvinnor med livmodern kvar bör få ett gestagentillskott för att motverka risken för endometriecancer.

Vid behandling av äldre kvinnor är det möjligt att en lägre dos kan ha samma gynnsamma effekt men säker dokumentation saknas.

Östrogen har även andra positiva effekter. I epidemiologiska studier har man visat en sänkning av hjärtsjukligheten. SBU sammanfattar detta i sin rapport 131 "Behandling med östrogen" med att prospektiva kohortstudier visar att östrogenbehandling leder till sänkt kranuskärslsjuklighet. Hur stor denna sänkning är kan inte bedömas då det saknas randomiserade,

kontrollerade studier. Vad gäller slaganfall finns inga belägg för någon effekt av östrogenbehandling efter menopaus.

En omdiskuterad studie har kommit efter SBU-rapporten, HERS-studien, där man randomiserade kvinnor med känd hjärtsjuklighet till östrogen och progesteron, respektive placebo. Studien varade i 3 år. Efter denna tid fick man ingen signifikant skillnad i hjärtsjuklighet mellan grupperna, dock en tendens till något högre incidenta hjärtsjukdomar initialt i behandlingsgruppen medan det på slutet var tvärtom. I denna studie på hjärtsjuka patienter fann man ingen fraktur reducerande effekt. Man fann signifikant ökning av tromboser och gallsjukdomar.

En annan omdiskuterad effekt av östrogen är om man har en ökning av bröstcancerfrekvens eller inte. Ett flertal metaanalyser har gjorts. SBU-rapporten konkluderar:

- Att hormonsubstitution med såväl konjugerade östrogener som östradiolpreparat ökar risken för postmenopausal bröstcancer först efter många års behandling (>6-10 år).
- Att risknivån ökar med år av behandling till en måttligt ökad risknivå med relativa risktal från 1,5-2,3.
- Endometrie cancer: Såväl konjugerade östrogener som östradiolpreparat - utan tillägg av gestagener - kan ge en riskökning för endometrie cancer.

Andra associationer med sjukdomar har diskuterats: Ökad trombosfrekvens men även minskad frekvens av Alzheimer.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är analoger till pyrofosfat P-O-P, där ett flertal analoger har testats på människa och har visat sig reducera bennedbrytning genom hämning av benresorptionen. Bisfosfonater metaboliseras inte i kroppen och absorberas dåligt (1-5%), absorptionen påverkas även av samtidigt födointag. Preparaten skall därför intas minst en halvtimme före födointag tillsammans med vatten.

Randomiserade studier med de två preparattyperna som är godkända i Sverige, etidronat och aledronat, har visat en fraktur reduktion av kotfrakturer $\geq 50\%$. Det finns en mycket stor och väljord 3 år lång studie (FIT) med aledronat och man har visat en säker fraktur reduktion på cirka 50% av kotfrakturer och dessutom en 50% sänkning av höftfrakturer hos patienter med låg benmassa och en tidigare kotfraktur. I samma studie fann man även en minskning av underarmsfrakturerna och en 28% minskning av samtliga symtomgivande frakturer. Samma preparat har även testats i en över 4 år lång studie hos patienter med enbart låg benmassa utan tidigare frakturer och man hade samma reduktion av kotfrakturer men sämre effekt på de övriga frakturerna. Det saknas studier som jämför de olika typerna av bisfosfonat - etidronat, aledronat. Ett flertal benmassestudier har visat god effekt med de båda preparaten och i en studie kring menopausen har östrogenbehandling jämförts med aledronat och man får liknande effekt på ben mätt som benmassa.

Biverkningar har rapporterats som gastrointestinala biverkningar. Några fall av allvarliga esofagus erosioner har rapporterats för aledronat. Det är därför viktigt att dessa patienter informeras om att bisfosfonaterna skall intagas med ett glas vatten minst en halv timme före födointag och att patienten skall sitta upp efter intagandet av tabletten.

Långtidseffekt av bisfosfonater finns dokumenterad för etidronat på cirka 7 år, för aledronat en kortare period. Baserat på dessa studiers längd kan vi rekommendera en behandling på upp till 5 år. Detta kommer att revideras efter hand som vi får studier med längre behandlingstider. Dosering: Etidronat ges cykliskt under 2 veckor i dosen 400 mg per dag under en 3 månaders period. Aledronat ges 10 mg per dag kontinuerligt. Man bör samtidigt även ge vitamin D och kalciumtillskott. Dock skall kalcium och vitamin D intas minst ½ tim efter bisfosfonat.

Kalcium och vitamin D

Det finns en stor randomiserad fransk studie där man har visat att om man ger sjukhems-patienter, medelålder 84 år, 1200 mg kalcium och 800 IE vitamin D, får man efter 3 års behandling en minskning av nya höftfrakturer från 16% till 12% och en minskning av övriga icke kotfrakturer från 16% till 14%. I fråga om vitamin D finns en studie som visar fraktur-reduktion för kotfrakturer med aktivt vitamin D och en studie på äldre med kalciumtillskott visar en minskad frekvens av kotfrakturer. Därför rekommenderas idag som basbehandling vid osteoporos att patienter behandlas med 400-800 IE vitamin D per dygn och 500-1000 mg kalcium per dygn.

Läkemedelsverket har gett ut rekommendationer om behandling av osteoporos (Information från Läkemedelsverket 1:97).

Behandling av kvinnor

Basbehandling av alla kvinnor med osteoporos samt dem som har risk för att utveckla sekundär osteoporos: D-vitamin 400-800 enheter/dygn samt kalcium 500-1000 mg/dygn.

Patient- grupp	Förstahands- behandling för- utom D-vitamin och kalcium	Andra- handsbe- handling	Kommentar
Postmenopausal osteoporos	Östrogener		Tilläggsindikationer och kontraindikationer och patientens val får avgöra
Manifest osteoporos, ålder upp till c:a 70 år	Östrogener	Bisfosfonater	Tilläggsindikationer och kontraindikationer och patientens val får avgöra
Manifest osteoporos, ålder över c:a 70 år	Bisfosfonater	Östrogener	Tilläggsindikationer och kontraindikationer och patientens val får avgöra
Manifest osteoporos hos de biologiskt sett allra äldsta	Enbart bastillskott med D-vitaminer och kalcium		Höftskydd ett alternativ vid institutionsvård och efter genomgången lårbenshals- fraktur.
Steroidinducerad osteoporos	Östrogener efter menopaus och vid påvisad steroidinducerad amenorré		Vid långvarig högdosbehandling eller påvisad osteoporos/ fraktur kan det vara indicerat med bisfosfonater eller ev. kalcitonin om östrogen inte är lämpligt

Tabell 2. Basbehandling av kvinnor med osteoporos.

Behandling av män

Behandlingsrekommendationern för män baseras enbart på klinisk erfarenhet och extrapolering av data från studier på kvinnor. Det finns inte heller någon operationell kategorisering av osteoporos hos män. Basbehandling av alla män med osteoporos samt dem som har risk för att utveckla sekundär osteoporos: D-vitamin 400-800 enheter/dygn samt kalcium 500-1000 mg/dygn.

Patient- grupp	Förstahands- behandling förutom D- vitamin och kalcium	Andra- hands- be- handling	Kommentar
Manifest osteoporos vid hypogonadism	Testosteron	Bisfosfonater	Bisfosfonater vid kontraindikationer för testosteron
Manifest osteoporos, icke hypogonadism	Bisfosfonater		
Manifest osteoporos hos de biologiskt sett allra äldsta	Enbart bastillskott med D-vitaminer och kalcium		Höftskydd viktiga vid institutionsvård och efter genomgången lårbenshalsfraktur
Steroidinducerad osteoporos	Testosteron vid påvisad gonadal suppression		Vid långvarig högdosbehandling och/eller påvisad osteoporos/fraktur kan det vara indicerat med bisfosfonater eller ev. kalcitonin

Tabell 3. Basbehandling av män med osteoporos.

Sammantaget ger dessa rekommendationer vid handen att förstahandspreparatet vid osteoporos upp till 70 års ålder är östrogen och därefter bisfosfonater. Vid steroidinducerad osteoporos rekommenderas även östrogen. I fråga om steroidinducerad osteoporos har det nyligen kommit två stora studier som visar att bisfosfonater ökar benmassan samt reducerar frakturfrekvensen, varför även bisfosfonater måste ingå i förstahandsbehandlingen vid steroidinducerad osteoporos.

SERM

Raloxifen godkändes förra hösten som läkemedel mot osteoporos, därför finns detta läkemedel inte med i Läkemedelsverkets rekommendationer som gjordes hösten 1996. Läkemedlet är en selektiv östrogenreceptormodulerare (SERM) och bedöms ha östrogenets positiva effekt på ben och cardio-vaskulär sjukdom men inte den negativa effekten på livmoder och bröst. Data som hittills publicerats som abstracts har visat en minskning av kotfrakturfrekvensen med 50% efter 2 år och en positiv effekt på blodlipider men ännu inga kliniska data som gäller hjärt-kärlsjuklighet samt en upp till 50% sänkning av bröstcancer. Däremot förefaller raloxifen, liksom östrogen, ha en ökad risk för djupa ventromboser. Doseringen av raloxifen är 60 mg per dag.

Anabola steroider

Anabola steroider är godkända i Sverige för osteoporos. Här saknas frakturdata. Användningsområdet torde här vara mycket begränsat, möjligen till nergångna patienter.

Den närmaste tiden kommer flera nya bisfosfonater att introduceras på den svenska läkemedelsmarknaden, så även möjligen nasalt kalcitonin. Troligen kommer behandlingsarsenalen att öka kraftigt de närmaste åren. Det finns även ett stort antal andra läkemedel som är under prövning men ännu inte godkända i Sverige.

Vilka skall erbjudas läkemedelsbehandling?

Enligt Läkemedelsverket ska de med etablerad osteoporos och de med postmenopausal osteoporos erbjudas läkemedelsbehandling. Ett stort antal riktlinjer håller på att utarbetas för att ge dessa rekommendationer. En har nyligen kommit från USA, där man i NOF (National Osteoporosis Foundation) har gjort en kostnadsanalys och kommit fram till att bentäthetsmätning borde rekommenderas till kvinnor >65 år och kvinnor med riskfaktorer, som t.ex. en kotfraktur, redan från 50 års ålder. I fråga om behandling med östrogen rekommenderas till kvinnor i 50 års ålder utan riskfaktorer att behandla kvinnor med benmassa <2,5 t-score (WHO:s definition av osteoporos), medan man i 80-års åldern kan acceptera t-score på -2. Om man har riskfaktorer som t.ex. en kotfraktur, kan man acceptera behandling redan vid t-score -1,5 till -1 beroende på ålder. Behandling med aledronat följer ungefär samma linjer.

Svenska Osteoporossällskapet kommer att ge ut detaljerade guidelines över rekommendationer för vilka som skall få behandling.

Det bör observeras att östrogen här enbart har diskuterats som osteoporosprofylax. Östrogen har dock sin huvudföreskrivning som reduktion av menopausala symtom.

WHO kommer också ut med en ny rapport om osteoporos.

EU rekommendationer

EU har publicerat en rapport med följande rekommendationer:

Rekommendation 1

Europeiska gemenskapen och regeringarna i de 15 medlemsstaterna, särskilt beslutsfattare och nationella politiker, bör uttryckligen fastställa att förebyggande av osteoporos är ett viktigt mål inom hälso- och sjukvården och starta upplysningskampanjer. Förebyggande av osteoporos bör vara högt prioriterat i det fortlöpande hälsofrämjande arbetet och i utbildningen för hälso- och sjukvårdspersonal.

Rekommendation 2

Bygga upp samordnade system för övervakning av frakturfrekvensen både på nationell nivå och EU-nivå.

Rekommendation 3

Tillse att nationella system samordnas inom EU för en effektiv samordning av planering inför den ökade efterfrågan på hälso- och sjukvård och för att föranstalta om adekvat omfördelning av resurser.

Rekommendation 4

Där det behövs utforma, integrera och tillämpa en policy för rådgivning till allmänheten och hälso- och sjukvårdspersonal om den roll kalcium och D-vitamin i den dagliga kosten spelar genom livet.

Rekommendation 5

Personer som löper hög risk bör få tillgång till mätning av bentäthet och få ersättning för kostnaderna.

Rekommendation 6

Utforma och samordna riktlinjer för kriterier för standardiserade behandlingsstrategier. Godkänd behandling bör ersättas.

Rekommendation 7

Stödja nationella patientföreningars och vetenskapliga föreningars verksamhet genom finansiellt stöd och genom att hjälpa dem att sprida information om sin verksamhet i Europeiska gemenskapen.

Rekommendation 8

Finansiera ytterligare forskning på centrala områden för utformning och genomförande av bättre strategier för förebyggande av osteoporos.

Socioekonomiska aspekter

Som tidigare nämnts är morbiditet och mortalitet försämrade efter höftfraktur. Ett flertal studier har försökt uppskatta kostnaden av en höftfraktur under första året efter frakturen och kommit fram till summor kring USD 20 000, varav cirka 1/3-1/4 är initiala sjukvårdskostnaden för operation och akutvård av höftfrakturen. Kostnaden för kotfrakturer är svår att uppskatta men en studie har visat att det rör sig kring USD 1200, för handledsfrakturen cirka USD 800 per fraktur. Dock innefattar dessa kostnader enbart kostnader för sjukhusvården. Quality of life-studier pågår för att studera hur mycket frakturen reducerar livskvaliteten. Preliminära data visar att höftfrakturen ger en substantiell reduktion av livskvaliteten.

Hälsoekonomiska beräkningar har även gjorts på screening, där de flesta funnit att allmän screening inte är kostnadseffektivt. Möjligen skulle screening i samband med annan åtgärd, typ mammografi, vara lönsamt. En sådan studie pågår f.n. i Göteborg. I en randomiserad studie i England jämfördes de som hade fått screening och inte screening (behandlingen som erbjöds var östrogenbehandling). Man fann att fler tog östrogen i gruppen som hade fått screening men att livskvaliteten var ungefär lika i båda grupperna.

Kostnadseffektivitet av intervention

Här finns ett flertal studier gjorda på östrogen, som visar att i högriskgruppen ger östrogen en acceptabel kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Studier för andra interventioner har visat att i högriskgrupperna är behandling kostnadseffektivt (se kapitel om NOF:s beräkningar i USA). Man har även beräknat att det är kostnadseffektivt att välja ut patienter med låg benmassa för behandling.

Alla dessa data pekar på att behandling av en högriskgrupp är kostnadseffektivt, speciellt viktigt är att ta hand om de som redan ådragit sig en osteoporosfraktur, dels att identifiera denna grupp och sedan genom intervention.

Referenser

Consensus development conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991;90:107-10.

SBU. Mätning av bentäthet. SBU-rapport 1995;nr 127.

Osteoporosis Int

Johnell, Sääf. Läkartidn 1999.

Odén et al Life time risk of hip fractures underestimated Osteoporosis Int. 1998;5, 599-603.

Dokumentinformation

Titel:	Osteoporos
Dokumentdatum:	1999-05-14
Publiceringshistorik:	
Bibliografisk referens:	
Personlig huvudman/huvudexpert:	Professor Olof Johnell Ortopediska kliniken Universitetssjukhuset MAS 205 02 MALMÖ
Dokumenttyp:	State of the Art