

Osteoporose: Utredning, behandling og oppfølging

Revidert april 2018 av arbeidsgruppe bestående av

Anja Myhre Hjelle (Førde sjukehus), Ellen Margrete Apalset (Haukeland universitetssjukehus, Bergen), Tove Tveitan Borgen (Vestre Viken, Drammen) og Mari Hoff (St. Olavs hospital, Trondheim).

Bakgrunn

Norge toppe verdens bruddstatistikk med rundt 9000 hoftbruudd og 15 000 h ndleddsbruudd  rlig [1]. Revmatoid artritt, inflammatoriske sykdommer, inaktivitet og bruk av systemiske glukokortikoider gir økt risiko for utvikling av osteoporose. Vi har fått mer kunnskap om osteoporose siden de nasjonale retningslinjene ble publisert i 2005 (www.helsedirektoratet.no), men tilstanden er fortsatt underdiagnostisert og underbehandlet.

Definisjon

Osteoporose er en tilstand med redusert beintetthet, endret mikroarkitektur, redusert beinstyrke og økt risiko for brudd. Beinmineraltetthet (bone mineral density, BMD) måles rutinemessig med DXA (dual X-ray absorptiometry) av lumbalcolumna (L1-L4) og hofte (lårhals og total). Dersom ingen eller kun en av disse lokalisasjonene kan måles, kan underarm og/eller helkropp benyttes.

Lavenergibruudd og/eller T-skår $\leq -2,5$ i lumbalcolumna, lårhals eller total hofte ved DXA er diagnostisk for osteoporose (Norsk Endokrinologisk forening, www.endokrinologi.no). T-skår er antall standardavvik fra gjennomsnitts beintetthet til unge friske individer med samme kjønn og rase [2].

Z-skår sammenligner med friske personer på samme alder. Primær osteoporose skyldes naturlig aldring, menopause og livsstilsfaktorer, mens sekundær osteoporose oppstår som følge av en sykdom eller en behandling.

T-skår - postmenopausale kvinner - menn over 50 år	
Normal beintetthet	$\geq -1,0$
Osteopeni	-1,0 til -2,5
Osteoporose	$\leq -2,5$
Z-skår - premenopausale kvinner - menn under 50 år - barn og unge	
Innen forventet for alder	$> -2,0$
Under forventet for alder	$\leq -2,0$

Risikofaktorer

- Høy alder, kvinnelig kjønn, tidligere lavenergibrudd, tidlig menopause (< 45 år), 1.grads slektninger med osteoporose, mor/far med hoftebrudd, lav kroppsvekt, raskt vekttap, dårlig ernæringsstatus, røyking, alkoholoverforbruk, inaktivitet, lavt inntak av kalsium og/eller vitamin D.
- Komorbiditet: Hyperparathyroidisme, hyperthyreose, hypogonadisme, Cushings syndrom, revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus og andre inflammatoriske autoimmune sykdommer, kronisk obstruktiv lungesykdom, nyresvikt, diabetes type 1 og 2, malabsorbsjonstilstander, inflammatorisk tarmsykdom, cøliaki og organtransplantasjon.
- Medikamenter: Glukokortikoider, aromatasehemmere, antiandrogener, heparin, enkelte antiepileptika, loop-diuretika, overbehandling med Levaxin og bruk av p-sprøyte.

Utredning

- DXA av lumbalcolumna (L1-L4) og hofter (total hofte + lårhals). BMD er den sterkeste prediktor for fremtidige brudd etter alder og kjønn [3].
- Blodprøver for utredning av sekundær osteoporose: Hb, SR, Na, K, Ca, albumin, kreatinin, eGFR, ALAT, TSH, vitamin D, PTH, ALP, testosteron hos menn. På indikasjon: s-elektroforese, cøliakiscreening, annet på klinisk mistanke.
- VFA (vertebral fracture assessment): Med de fleste DXA apparat kan det tas et sidebilde av ryggraden (Th4-L4) for å vurdere om det foreligger kompresjonsbrudd og graden av sammenfall. Dette anbefales utført som et tillegg til DXA [4] hos

alle med lavenergibrudd
alle som er langtidsbehandlet med Prednisolon (over 3 måneder)
alle med historisk høydetap > 4 cm hos kvinner og > 6 cm hos menn
kvinner over 60 år, menn over 70 år
sykehistorie eller lumbalt DXA scan som gir mistanke om kompresjonsbrudd

- Trabecular bone score (TBS): software til DXA apparat som gir et surrogatmål på mikroarkitektur i beinvevet i lumbalcolumna, uavhengig av eventuelle degenerative forandringer. TBS er en markør på beinstyrke uavhengig av BMD, og lave verdier predikerer økt risiko for brudd [5]. TBS er ofte redusert ved tilstander som disponerer for sekundær osteoporose, gjerne før DXA har patologiske verdier. Diabetes, hyperparathyroidisme, cøliaki og ved bruk av glukokortikoider er eksempler på dette. Ved funn av osteopeni og redusert TBS, kan det være indikasjon for antiresorptiv behandling.

Referanseområder TBS	
Normal	>1.350
Moderat nedsatt	1,200 – 1,350
Betydelig nedsatt TBS	1,100 – 1,200
Alvorlig nedsatt TBS	< 1,100

Forebyggende tiltak

- Godt og variert kosthold: Tilstrekkelig inntak av proteiner, frukt, grønt, meieriprodukter («3 om dagen», <https://melk.no/>) og vitamin D.
- Fysisk aktivitet: Minimum 30 minutter aktivitet daglig med moderat intensitet (slik at man blir andpusten), fokus på sterk muskulatur og god balanse, vektbærende aktivitet.
- Røykeslutt: Røyking kan fremskynde tap av beinmasse.
- Alkoholinntaket bør ikke overstige to enheter daglig.
- Fallforebygging:
 - Optimalisere syns- og lysforhold
 - Fjerne snublefeller innendørs og bruke brodder utendørs
 - Vurdere ganghjelpemidler
 - Bruk av hoftebeskyttere (på blå resept som forbruksmateriell, inntil 4 stk per år)
 - Regelmessig legemiddelgjennomgang hos fastlegen

Medikamentell behandling

Målet med behandling er å forebygge brudd. Grad av bruddrisiko må vurderes på individnivå, og avhenger av en rekke faktorer, blant annet alder, kjønn, BMD, komorbiditet, medikasjon, BMI og fallrisiko [3]. Her kan FRAX (Fracture Assessment Tool) www.shef.ac.uk/FRAX [6] være et godt hjelpemiddel. FRAX estimerer bruddrisiko basert på nasjonalitet, etnisitet, kjønn, alder, tidligere lavenergifraktur, hoftebrudd hos forelder, røyking, høyt alkoholkonsum, om det foreligger revmatoid artritt og bruk av glukokortikoider. Dersom 10 års risiko for hoftebrudd er høyere enn 30 % eller risiko for annet osteoporotisk brudd er over 20 % er det funnet kostnadseffektivt å behandle med peroralt bisfosfonat [7]. Pasientens ønsker, forståelse og compliance er sentralt siden det handler om langvarig forebyggende behandling. Ved sekundær osteoporose er det viktig å behandle grunnlidelsen adekvat.

Norsk ortopedisk forening har utarbeidet en egen behandlingsanbefaling ved lavenergibrudd hos pasienter over 50 år,

http://legeforeningen.no/PageFiles/289057/Behandlingsalgoritme_FOB_v3_okt2016.pdf.

Kalsium- og vitamin D-tilskudd

Et daglig inntak på 700-1200 mg kalsium og 800 iE vitamin D anbefales, om mulig gjennom kosten. Postmenopausale kvinner og eldre menn som får medikamentell behandling for osteoporose anbefales kalsiumtilskudd dersom det totale inntaket er under 700 mg/dag, og vitamin D-tilskudd (800 iE/dag) vurderes ved fare for vitamin D mangel [7]. En nylig metaanalyse har ikke gitt holdepunkter for at kalsiumtilskudd øker risikoen for hjerte- og karsykdom [8].

Bisfosfonater

Bisfosfonater er effektive beinresorpsjonshemmere, og er førstevalg i behandling av osteoporose i tillegg til adekvat inntak av kalsium og vitamin D. Alendronat 70 mg ukentlig er det rimeligste alternativet. Andre po bisfosfonater som ibandronate eller risendronate kan forsøkes ved intoleranse, men disse er ikke på blå resept. Ved alvorlig refluxøsofagitt, svelgvansker, usikker compliance eller redusert absorpsjon er iv Zoledronat 5 mg årlig eller sjeldnere et bedre alternativ.

Vanligste bivirkning av po bisfosfonat er muskel- og skjelettsmerter, forverring av eksisterende refluxsykdom og øsofaguserosjoner. Zoledronsyre kan gi en infusjonsrelatert feberreaksjon (stort sett kun etter første infusjon), hypokalsemi kan utløses (s-kalsium bør måles før hver infusjon), og det er viktig at pasienten er godt hydrert før infusjon og har et normalt vitamin D nivå. Bisfosfonat er kontraindisert ved GFR under 35 mL/min.

Aseptisk kjeveosteonekrose er satt i sammenheng med antiresorptiv behandling. Høyeste rapporterte prevalens er < 0,1 % ved iv behandling (enda sjeldnere ved po bisfosfonat) når indikasjonen er osteoporose. Risikoen er høyere når iv bisfosfonat gis som en del av kreftbehandling [9]. Planlagte inngrep som innebærer blottlegging eller penetrasjon av bein i munnhulen anbefales fullført 3 måneder før oppstart, og god munnhygiene er viktig under hele behandlingen [10]. Det er ikke hensiktsmessig og ta pause med allerede oppstartet bisfosfonatbehandling ved inngrep i kjeven.

Atypiske femurfrakturer er også assosiert med bruk av antiresorptiv behandling, estimert forekomst 3-5/100 000 personår [7].

Denosumab

Denosumab (Prolia) er et monoklonalt antistoff rettet mot RANK ligand, en faktor som er sentral i modningen av osteoklastene. Prolia gis sc hver 6.mnd, og er et godt alternativ ved behandlingssvikt eller intoleranse for bisfosfonat, ved nyresvikt (GFR > 20mL/min), høy alder, komorbiditet eller nedsatt compliance. Hypokalsemi kan utløses, spesielt hos pasienter med redusert nyrefunksjon, og s-kalsium bør måles før hver behandling. Denosumab hemmer, i likhet med bisfosfonater, beinresorpsjonen og kan i sjeldne tilfeller gi kjeveosteonekrose og atypiske femurfrakturer ved lang tids bruk. Det er viktig at injeksjonene gis regelmessig og at behandlingen ikke avsluttes uten at den etterfølges av annen behandling, da det etter seponering raskt kan oppstå et reboundfenomen med tap av beinmasse, høy beinomsetning og dermed økt bruddrisiko. Tidligere bruk av bisfosfonat kan ha noe beskyttende effekt og hindre at beinomsetningen øker raskt. Hos de eldste pasientene anbefales vanligvis livslang behandling.

Teriparatide

Anabol behandling med PTH-analogen teriparatide (Forsteo) i form av daglig sc injeksjon i inntil 2 år er indisert ved alvorlig osteoporose. Slik behandling er aktuell ved fraktur under annen pågående bruddforebyggende behandling, multiple kompresjonsbrudd, T-score < -3.5, postpartum osteoporose og glukokortikoidindusert osteoporose. PTH analog kan gi hyperkalsemi, forverre urolithiasis og er kontraindisert ved gjennomgått kreftsykdom som potensielt kan metastasere til skjelett. Behandling med PTH analog skal etterfølges av antiresorptiva for og mineralisere det nydannede beinvevet og hindre at beintettheten faller tilbake til tidligere nivå.

Andre aktuelle medikamenter

- Selektive østrogen reseptor analoger (SERM, Raloxifen) kan vurderes hos kvinner < 65 år der antiresorptiva ikke kan benyttes.
- Østrogensubstitusjon er et alternativ hos kvinner med prematur menopause, peri- eller nylig postmenopausale kvinner med lett osteoporose og samtidig klimakterielle plager uten økt risiko for atherosklerotisk sykdom.
- Testosteron er aktuell behandling for mannlig osteoporose sekundært til hypogonadisme.

Indikasjon for oppstart av medikamentell behandling

Postmenopausal osteoporose

T-skår $\leq -2,5$ med eller uten tidligere lavenergifrakture gir indikasjon for behandling. Tidligere lavenergi lårhalsbrudd eller vertebral kompresjonsfraktur gir indikasjon for behandling uavhengig av T-skår. Ved osteopeni er det vurdering av andre risikofaktorer og total bruddrisiko som avgjør indikasjon for behandling. FRAX kan benyttes. TBS og VFA er også nyttige hjelpemidler som kan bidra i vurderingen av total bruddrisiko. De fleste pasienter med lavenergi-brudd har osteopeni ved DXA-måling, og behandling bør vurderes, spesielt om det foreligger andre risikofaktorer. Beslutning om behandling tas i samråd med pasienten for å sikre best mulig compliance.

Osteoporose hos menn

T-skår $\leq -2,5$ med eller uten tidligere lavenergifrakture hos menn > 50 år gir indikasjon for behandling. Ved lavenergi-brudd vurderes behandling ved osteopeni (http://legeforeningen.no/PageFiles/289057/Behandlingsalgoritme_FOB_v3_okt2016.pdf). Hos menn er det meget viktig å utrede sekundær osteoporose [11], som foreligger hos opptil 60 %. Viktig komorbiditet er blant annet KOLS, alkoholisme og undervekt. Behandling med både perorale bisfosfonater, zolendronsyre og denosumab har dokumentert effekt på redusert bruddrisiko også hos menn, og PTH analog har vist god effekt på beintetthet. Menn som skal starte androgenhemmende behandling bør tilbys beintetthetsmåling.

Premenopausal osteoporose

Indikasjon for og effekt av behandling av yngre kvinner er mindre dokumentert enn for de postmenopausale. Bruddrisiko i denne populasjonen er lav, men spesielt premenopausale med sekundær osteoporose kan ha effekt av bruddforebyggende behandling. Kvinner med to eller flere lavenergi-brudd bør ha behandling. Ved vurdering av antiresorptiv eller anabol behandling må forsiktighet utvises i forhold til mulighet for graviditet. For bruk av bisfosfonater ved planlagt konsepsjon, svangerskap og amming viser vi til NKSRs Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer (<https://red-stolav.hn.nhn.no/Documents/Veileder%20NKSR%20mars%202018.pdf>).

Glukokortikoidindusert osteoporose*

Ved bruk av Prednisolon i doser $\geq 7,5$ mg er det en betydelig økt bruddrisiko, og det økte beintapet er mest uttalt de første månedene etter igangsatt behandling. Ved bruk av glukokortikoider skal det gis tilskudd av kalsium og vitamin D. Ved planlagt dose tilsvarende Prednisolon $\geq 2.5-5$ mg/daglig i over 3 måneder anbefales antiresorptiv behandling ved moderat til høy risiko for brudd. Det gjelder f.eks postmenopausale kvinner med T-skår < -1 eller tidligere lavenergi-brudd [12].

For personer under 40 år bør antiresorptiv behandling vurderes ved planlagt Prednisolon ≥ 7.5 mg i mer enn 6 måneder dersom Z-skår < -3.0 eller tap av beintetthet er ≥ 10 % i løpet av ett år (moderat frakturrisiko) [12].

(*Terskel for behandling angis i dagsdoser for Prednisolon, som kan regnes om til ekvivalenter for andre typer glukokortikoider).

Behandling med aromatasehemmere

Ved oppstart av aromatasehemmer i behandlingen av cancer mamma skal det gjøres DXA-måling. Hos postmenopausale kvinner gis zoledronsyre som adjuvant behandling, og grunnlaget for senere DXA-målinger knyttet til overvåkning faller dermed bort. Kontroll av BMD årlig vil derfor primært gjelde kvinner mellom 50 og 55 år (nedre grense for å gi adjuvant zoledronsyre er 55 år), der bisfosfonat skal gis dersom T-skår $\leq -1,5$ eller ved fall i BMD ≥ 10 % i løpet av ett år.

Bruk av beinmarkører

Dette er ikke rutinemessig i bruk i klinikken, men kan være et hjelpemiddel ved mistanke om behandlingssvikt (nye lavenergi-brudd til tross for pågående antiresorptiv behandling). P1NP og beinspesifikk ALP er markører for osteoblastaktivitet (beinformasjon), mens CTX gjenspeiler osteoclastaktivitet (beinnedbrytning). De kan brukes i monitorering av behandlingseffekt og compliance av både antiresorptiv og anabol behandling [13]. CTX verdi lavere enn 30 % av referanseverdi eller utgangsverdi kan tolkes som behandlingseffekt. CTX øker ved tilstander med økt beinturnover. P1NP kan brukes for og monitorere effekt/adherence til teriparatide, da øker verdien over referanseområdet. Nyresvikt medfører at CTX og P1NP akkumuleres og gir falskt høye verdier [13].

Refusjonsregler

Postmenopausale kvinner med osteoporose får Alendronat på blå resept uavhengig av brudd, hos menn ved etablert osteoporose. Zoledronsyre kan utstedes på blå resept hos pasienter som får gastrointestinale plager av po behandling, eller ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter. Denosumab gis på blå resept til kvinner over 75 år med etablert osteoporose som ikke kan behandles med Alendronate, ellers etter individuell søknad. Teriparatide innvilges etter individuell søknad § 3a. Viser til www.felleskatalogen.no.

Hvor lenge skal vi behandle?

Risiko for kjeveosteonekrose og atypiske femurfrakturer har medført økt fokus på behandlingsslengde og bruk av medikamentfrie perioder. Men det er viktig å holde fast ved at risikoen for disse bivirkningene er minimal, og at det er vist bruddforebyggende effekt både på bisfosfonater og denosumab utover 10 års kontinuerlig bruk. Fortsatt behandling kan dermed forsvares dersom risiko for nye brudd vurderes høy. Etter bruk av po bisfosfonat i 3-5 år og iv bisfosfonat i 3 år anbefales det å revurdere indikasjon. Pasienter uten stor bruddrisiko som ikke har hatt kompresjonsfrakturer og etter behandling har T-skår $\geq -2,5$ kan seponere og kontrolleres med ny DXA etter for eksempel 2-3 år.

Generelt vil pasienter med osteoporose uten brudd ha nytte av peroral behandling i inntil 5 år. Osteoporose med perifere brudd kan ha nytte av behandling i 10 år, lengre ved alvorlig osteoporose eller multiple brudd. Ved kompresjonsbrudd, svært alvorlig osteoporose eller multiple brudd bør man gjøre ny vurdering av bruddrisiko og om behandling skal kontinueres ut over 10 år.

Behandlingspause kan gi fall i beintetthet og økt beinomsetning etter 2-3 år for alendronat og 1-2 år for ibandronat og risedronat. Zolendronat (gitt i 3 påfølgende år) har fortsatt effekt 3 år etter seponering [7].

Oppfølging

Kontroll hos fastlege 2-3 måneder etter oppstart po medikamentell behandling anbefales for å sikre compliance, da effekten er avhengig av regelmessig og riktig administrasjon. Kontroll DXA 2-4 år etter startet antiresorptiv behandling kan vurderes. Beinmarkørere kan også benyttes i oppfølging av behandlingsrespons og compliance.

Kartlegging av osteoporoserisiko (fet skrift = inkorporert i FRAX)			
Anamnese/karakteristikk	Komorbiditet	Medikamenter	Blodprøveutredning
høy alder kjønn etnisitet tidlig menopause tidligere lavenergifraktur hoftebrudd hos forelder lav BMI røyking høyt alkoholkonsum inaktivitet lavt inntak av Ca/VitD	Hyperparathyreoidisme Malabsorpsjon Immobilitet RA (og andre autoimmune og inflammatoriske sykdommer) Hyperthyreose Diabetes Nyresvikt Leversykdom	Glukokortikoider Aromatasehemmer Antiandrogener Antiepileptika Glitiazoner Antikoagulantia-heparin Levaxin P-sprøyte/P-stav	På alle: Hb, SR, Na, K, Ca, albumin, kreatinin, eGFR, ALAT, TSH, Vitamin D, PTH, testosteron hos menn. På indikasjon: s-elektroforese, ALP, cøliakiscreening, andre på klinisk mistanke.

Referanser

1. Omsland, T.K., et al., *Hip fractures in Norway 1999-2008: time trends in total incidence and second hip fracture rates: a NOREPOS study*. Eur J Epidemiol, 2012. **27**(10): p. 807-14.
2. Kanis, J.A., et al., *The diagnosis of osteoporosis*. J Bone Miner Res, 1994. **9**(8): p. 1137-41.
3. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Osteoporos Int, 2014. **25**(10): p. 2359-81.

4. Rosen, H.N., et al., *The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment*. J Clin Densitom, 2013. **16**(4): p. 482-8.
5. Harvey, N.C., et al., *Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice*. Bone, 2015. **78**: p. 216-24.
6. Kanis, J.A., et al., *Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK*. Osteoporos Int, 2008. **19**(10): p. 1395-408.
7. Compston, J., et al., *UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis*. Arch Osteoporos, 2017. **12**(1): p. 43.
8. Lewis, J.R., et al., *The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials*. J Bone Miner Res, 2015. **30**(1): p. 165-75.
9. Yamashita, J. and L.K. McCauley, *Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw*. J Evid Based Dent Pract, 2012. **12**(3 Suppl): p. 233-47.
10. Hellstein, J.W., et al., *Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs*. J Am Dent Assoc, 2011. **142**(11): p. 1243-51.
11. Banu, J., *Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men*. Drug Des Devel Ther, 2013. **7**: p. 849-60.
12. Buckley, L., et al., *2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017.
13. Eastell, R., et al., *DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Bone turnover markers: are they clinically useful?* Eur J Endocrinol, 2018. **178**(1): p. R19-r31.