

Osteoporose: Utredning, behandling og oppfølging

Osteoporose er karakterisert ved redusert beinmineralitet, endret mikroarkitektur, redusert beinstyrke og økt risiko for brudd. Norge er på verdenstoppen i osteoporoseforekomst [1], og årlig er det ca 9000 hoftebrudd og ca 15 000 håndleddsbrudd i Norge. Det har skjedd stor utvikling i forhold til medikamentell behandling siden de nasjonale retningslinjene ble publisert i 2005

(www.helsedirektoratet.no), og sykdommen er fortsatt underdiagnostisert og underbehandlet.

Diagnostikk/Utredning

Osteoporose diagnostiseres ved beinmineralitet (BMD) målt ved DXA (dobbel røntgenabsorpsjonsmetri) i lumbalcolumna og i proximale femur, og DXA er den sterkeste målbare prediktor for fremtidige brudd. I følge WHO's definisjon foreligger osteoporose ved T-score $\leq -2,5$ SD under gjennomsnittet til unge friske av samme kjønn. Forekommer samtidig lavenergifrakturer defineres tilstanden som etablert osteoporose. Osteopeni defineres som T-score mellom -1 og $-2,5$. Z-score sammenligner med friske personer på samme alder, og er spesielt nyttig ved vurdering av unge pasienter og ved utredning av sekundær osteoporose. Primær osteoporose er tradisjonelt den postmenopausale, mens det ved sekundær osteoporose er en utløsende faktor til sykdommen bortsett fra alder, arv og kjønn. I tillegg til DXA har røntgenundersøkelser en viktig rolle. Spesielt viktig er funn av kompresjonsfrakturer i columna, der man kan ha falsk normal BMD pga sammenfall av virvlene, men det likevel foreligger klar behandlingstrengende osteoporose. Det samme gjelder ved degenerativ ryggslidelse og høy alder, der osteofytter og forkalkning i aorta bidrar til høy målt BMD. DXA målingen av rygg må da tolkes med forsiktighet.

Utredning inkluderer i tillegg til DXA-måling:

- **anamnese:** risikofaktorer for osteoporose (alder, kjønn, rase, lav kroppsvekt, lavt inntak av kalk og/eller Vitamin D, røyking, alkoholoverforbruk, inaktivitet, tidligere brudd), komorbiditet som predisponerer for osteoporose (hyperparathyreoidisme, hypogonadisme, malabsorpsjon, RA og andre autoimmune og inflammatoriske sykdommer, KOLS, nyresvikt, diabetes type 1, diabetes type 2 (kan ha høy BMD men økt fragilitet pga økt kortikalisporøsitet, og BMD er derfor ofte uegnet til å vurdere bruddrisiko), inflammatorisk tarmsykdom, cøliaki osv), medikamenter som predisponerer (glukokortikoider, aromatasehemmere, antiandrogener, glitazoner, marevan osv) og tilstander/medikamenter/ omstendigheter som gir økt fallrisiko.
- **klinisk undersøkelse:** kyfose, ustøhet ved gange, ernæringsstatus osv.
- **blodprøver** i forhold til differensialdiagnostikk/utredning av sekundær osteoporose: På alle: Hb, LPK, SR, Na, K, Ca, albumin, kreatinin, eGFR, ALAT, TSH, Vitamin D, kjønnshormoner hos menn. På indikasjon: s-elektroforese, PTH, cøliakiscreening, andre på klinisk mistanke.

Medikamentell behandling

Målet med behandling av osteoporose er å forebygge framtidige brudd. Grad av bruddrisiko må derfor vurderes, bestemt av en rekke faktorer (alder, kjønn, BMD, komorbiditet, medikasjon, fallrisiko) [2]. Pasientens ønsker, forståelse og compliance er sentralt siden det handler om langvarig forebyggende behandling. FRAX (Fracture Assessment Tool, www.shef.ac.uk/FRAX) kan her være et nyttig hjelpemiddel [3]). Når 10 års risiko for hoftebrudd er høyere enn 3 % eller risiko for annet osteoporotisk brudd er over 20 % er det funnet kostnadseffektivt å behandle med perorale bisfosfonater. Ved sekundær osteoporose er det viktig å behandle grunnlidelsen adekvat (f.eks RA, inflammatorisk tarmsykdom, undervekt, cøliaki). Ikke medikamentell-behandling er viktig, og innebærer blant annet optimalisert ernæring, styrke- , balanse- og vektbærende trening, korrigere dårlig syn og andre faktorer som gir økt risiko for fall.

Tilskudd av kalsium og Vitamin D har vist bruddforebyggende effekt og effekt på BMD [4]. Estimert gjennomsnittlig basalbehov er 800 iE Vitamin D og 1000 mg kalsium daglig. Adekvat nivå av s25 OH Vit D i forhold til beinhele er > 75 mmol/L [5].

Aktuelle medikamenter

Perorale bisfosfonater er vanligvis førstevalg i tillegg til adekvat inntak/tilskudd av kalsium og Vitamin D. Alendronate 70 mg ukentlig er det rimeligste alternativet. Andre po bisfosfonater som ibandronate eller risendronate kan forsøkes ved intoleranse. Ved usikker compliance eller mistanke om redusert absorpsjon av po bisfosfonat er **iv Zolendronat** årlig et bedre alternativ. **Denosumab sc** hver 6.mnd vurderes ved behandlingssvikt/intoleranse for bisfosfonater, ved langvarig bruk av bisfosfonat og indikasjon for videre behandling, ved nyresvikt eller ved høy alder/komorbiditet/vanskelig compliance. Anabol behandling med daglig sc injeksjon i inntil 2 år med **PTH analog** er et alternativ ved alvorlig osteoporose, f.eks multiple kompresjonsbrudd, uttalt steroidindusert osteoporose og behandlingssvikt på antiresorptiv behandling. **Raloxifen** (SERM) har vist effekt på å forebygge vertebrale brudd og kan vurderes. **Østrogensubstitusjon** kan vurderes som alternativ hos kvinner med prematur menopause, peri- eller nylig postmenopausale kvinner med lett osteoporose og samtidig klimakterielle plager uten økt risiko for atherosklerotisk sykdom og brystkreft. Sekundær osteoporose på grunn av hypogonadisme hos menn kan vurderes behandlet med **testosteron**.

Potensielle bivirkninger

Vanligste bivirkning av po bisfosfonat er forverring av eksisterende refluxsykdom og øsofaguserosjoner. For å unngå dette er det viktig med riktig administrasjon, og ved økt risiko for slik bivirkning kan zolendronsyre vurderes som førstevalg (kjent alvorlig refluxøsofagitt, svelgvansker). Zolendronsyre kan gi infusjonsrelatert forbigående ufarlig feberreaksjon. Hypokalsemi kan utløses av både zolendronsyre og denosumab, og s-kalsium bør måles før hver behandling. Det er viktig at pasienten er godt hydrert før infusjon med zolendronsyre. Bisfosfonater er kontraindisert ved GFR under 35. Denosumab kan vurderes ved nyresvikt med etterfølgende blodprøvekontroll. Kjeveosteonekrose er satt i sammenheng med antiresorptiv behandling, men med høyeste rapporterte prevalens < 0.1 % når behandlingsindikasjonen er osteoporose (og ikke

skjelettmetastaser) [6]. Planlagte inngrep som innebærer blottlegging av bein i munnhulen anbefales fullført før oppstart, og god munnhygiene er viktig under hele behandlingen [7]. Atypiske femurfrakturer er også assosiert med bruk av antiresorptiv behandling [8], estimert forekomst ca 0,1 % [9]. Her er det viktig å være klar over prodromalfasen med skjelettsmerter i femur, og det er viktig med tidlig røntgen på mistanke. PTH analoger kan gi hyperkalsemi, forverre urolithiasis og er kontraindisert ved anamnese på kreftsykdom med potensiale til skjelettmetastasing (www.felleskatalogen.no).

Indikasjon for behandling ved osteoporose hos postmenopausale kvinner

T-score $\leq -2,5$ med eller uten tidligere lavenergifrakturer gir indikasjon for behandling. Tidligere lårhalsbrudd eller vertebral kompresjonsfraktur gir indikasjon for behandling uavhengig av T-score. Ved osteopeni er det vurdering av andre risikofaktorer og total bruddrisiko som i samråd med pasienten avgjør indikasjon for behandling (FRAX kan benyttes). Mange lavenergibrudd skjer hos pasienter med osteopeni på DXA og ikke osteoporose. Ved lavenergibrudd og målt osteopeni er det ofte indikasjon for behandling. Dette avgjøres av vurdering av risiko for nye brudd og skjønn må utvises (FRAX kan benyttes).

Osteoporose hos menn

Samme retningslinjer for behandling gjelder for menn > 50 år. Hos menn er det enda viktigere med utredning i forhold til sekundær osteoporose [10], som i noen studier er foreligger hos opptil 60 % [11]. Viktig komorbiditet er blant annet KOLS, alkoholisme og undervekt. Behandling med både perorale bisfosfonater [12], zolendronsyre [13], denosumab [14] har dokumentert effekt på redusert bruddrisiko hos menn, og PTH analog har vist god effekt på bedring i BMD [15].

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 (f.eks ved anorexia nervosa, glukokortikoidindusert osteoporose, nyretransplanterte) kan ha effekt av bruddforebyggende behandling [16]. Ved vurdering av antiresorptiv eller anabol behandling må forsiktighet utvises i forhold til potensiell fosterskade.

Glukokortikoidindusert osteoporose

Ved bruk av Prednisolon i doser $\geq 7,5$ mg daglig er det en betydelig økt bruddrisiko, og det økte beintapet er mest uttalt de første måneder etter igangsatt behandling. Den økte bruddrisikoen er avhengig av andre faktorer enn BMD, bla økt fallrisiko. Ved bruk av glukokortikoider, i alle fall ved planlagt behandling over 3 måneder, skal det gis tilskudd av kalk og Vitamin D. Antiresorptiv behandling anbefales ved oppstart av glukokortikosteroider der forventet behandlingstid er over 3 måneder og dose over 7,5 mg daglig, og det er økt risiko for brudd (postmenopausale kvinner med T-score < -1).

Viser her til internasjonale retningslinjer, blant annet ACR:

www.guideline.gov/content.aspx?id=32422#Section420 og fra Storbritannia www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/71/annex5.html

Bruk av aromatasehemmere

I forbindelse med oppstart av aromatasehemmer i behandlingen av cancer mamma skal det gjøres DXA-måling. Hos postmenopausale kvinner er det nå standard behandling å gi zolendronsyre som adjuvant behandling (4 mg iv hver 6.mnd i 5 år), (Norsk bryst cancer gruppe, NBCGs, retningslinjer via www.helsedirektoratet.no) og grunnlaget for senere DXA-målinger knyttet til overvåkning faller dermed bort. Kontroll BMD årlig vil derfor primært gjelde kvinner mellom 50 og 55 år (nedre grense for å gi adjuvant zolendronsyre er 55 år), der bisfosfonat skal gis dersom T-score $\leq -1,5$ eller det er fall i BMD på over 10 % på ett år.

Behandlingssvikt

Viktigste tegn på behandlingssvikt er nye lavenergifrakturer under pågående behandling. Her kan også måling av markører på økt beinomsetning være et godt hjelpemiddel (s-PINP, s-CTX, beinspesifikk sALP) [17]. Dersom det skjer nye lavenergibrudd, det er signifikant fall i BMD og manglende fall i beinmarkører, må man vurdere dårlig compliance eller behandlingssvikt, og behandlingen vurderes endret.

Hvor lenge skal vi behandle?

Økende fokus på risiko for kjeveosteonekrose og atypiske femurfrakturer har medført økende bevissthet i forhold til behandlingens lengde og bruk av medikamentfrie perioder. Ved bruk av bisfosfonat i 3-5 år anbefales det å revurdere fortsatt behandlingsindikasjon. Pasienter uten stor bruddrisiko som ikke har hatt kompresjonsfrakturer og etter behandling har T-score $\geq -2,5$ kan seponere behandling og kontrolleres etter 2-3 år [18]. Hos pasienter med høy bruddrisiko er det vist effekt av kontinuerlig bruk av Alendronat i 10 år og Zolendronat i 6 år [19, 20], og eventuell seponering skal være veloverveid, alternativt vurderes annen behandlingsstrategi. Fortsatt bruk av Prednisolon ≥ 7.5 mg daglig er også indikasjon for videre behandling.

Refusjonsregler

Postmenopausale kvinner med T-score $\leq -2,5$ har rett på bisfosfonat på blå resept uavhengig av brudd. Ved lavenergifrakturer og T-score $\leq -2,5$ gjelder dette også menn. Zoledronsyre innvilges på blå resept på samme indikasjoner dersom det er kontraindisert med Alendronat (pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de har gastrointestinale plager som er til hinder for oral behandling, eller ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes). Alendronate 10 mg daglig er godkjent til forebygging av kortikosteroidindusert osteoporose. Denosumab innvilges på blå resept til kvinner over 75 år med etablert osteoporose. www.felleskatalogen.no

Oppfølging

Kontroll hos fastlege 2-3 måneder etter startet medikamentell behandling for osteoporose bør vurderes i forhold til å sikre compliance av po bisfosfonater, da effekten er avhengig av regelmessig og riktig administrasjon. Kontroll BMD 2-3 år etter startet antiresorptiv behandling anbefales. Ved tolkning av kontrollmåling må man være oppmerksomme på forventet fall i BMD ved økende alder og årene rett etter menopause, måleforskjell mellom ulike maskiner og mellom ulike operatører. Det er viktig som del av oppfølging med anamnese i forhold til nye frakturer, spesielt symptomer på ny

kompresjonsfraktur, og fall i høyde kan indikere risiko her og supplerende røntgendiagnostikk vurderes. Ved mistanke om manglende compliance eller mistanke om behandlingssvikt kan også analyse av beinmarkører vurderes.

Kartlegging av osteoporoserisiko (fet skrift=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	Glukokortikoider Aromatasehemmer Antiandrogener Antiepileptika Glitiazoner Antikoagulantia	På alle: Hb, LPK, SR, Na, K, Ca, albumin, kreatinin, eGFR, ALAT, TSH, Vitamin D, kjønnshormoner hos menn. På indikasjon: s-elfo, PTH, cøliakiscreening, andre på klinisk mistanke.

Referanser

- 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.
- Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Osteoporos Int, 2014. **25**(10): p. 2359-81.
- 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.
- Jackson, R.D., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures*. N Engl J Med, 2006. **354**(7): p. 669-83.
- Oyen, J., et al., *Vitamin D inadequacy is associated with low-energy distal radius fractures: a case-control study*. Bone, 2011. **48**(5): p. 1140-5.
- Yamashita, J. and L.K. McCauley, *Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw*. J Evid Based Dent Pract, 2012. **12**(3 Suppl): p. 233-47.
- 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.
- Bronson, W.H., I.D. Kaye, and K.A. Egol, *Atypical femur fractures: a review*. Curr Osteoporos Rep, 2014. **12**(4): p. 446-53.
- Rizzoli, R., et al., *Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report*. Osteoporos Int, 2011. **22**(2): p. 373-90.
- Banu, J., *Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men*. Drug Des Devel Ther, 2013. **7**: p. 849-60.
- Romagnoli, E., et al., *Secondary Osteoporosis in Men and Women: Clinical Challenge of an Unresolved Issue*. J Rheumatol.
- Sawka, A.M., et al., *Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women*. BMC Musculoskelet Disord, 2005. **6**: p. 39.
- Boonen, S., et al., *Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis*. N Engl J Med, 2012. **367**(18): p. 1714-23.
- Nakamura, T., et al., *Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT)*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(7): p. 2599-607.
- Eriksen, E.F., et al., *Literature review: The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis*. Bone, 2014. **67**: p. 246-56.
- McLendon, A.N. and C.B. Woodis, *A review of osteoporosis management in younger premenopausal women*. Womens Health (Lond Engl), 2014. **10**(1): p. 59-77.
- Vasikaran, S.D., S.A. Chubb, and H.G. Schneider, *Towards optimising the provision of laboratory services for bone turnover markers*. Pathology, 2014. **46**(4): p. 267-73.
- Compston, J., et al., *Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013*. Maturitas, 2013. **75**(4): p. 392-6.
- Black, D.M., et al., *Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial*. Jama, 2006. **296**(24): p. 2927-38.
- Black, D.M., et al., *The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)*. J Bone Miner Res, 2012. **27**(2): p. 243-54.