

## **Veileder for utredning og behandling av osteoporose hos menn og kvinner $\geq$ 50 år med lavenergibrudd – versjon 4, mai 2019**

***Faggruppe for osteoporose og benhelse har utarbeidet en veileder for utredning og behandling av osteoporose hos menn og kvinner  $\geq$  50 år med brudd slik at det skal være enkelt for ortopeder å starte behandling for osteoporose hos pasienter med lavenergibrudd.***

Veilederen ble publisert første gang i 2015 og har gjennomgått flere mindre revisjoner. Revisjonen i år er større. De viktigste endringene er anbefaling om at alle sykehus har en «fracture liaison service» (FLS) for å fange opp og utrede pasienter med økt risiko for nye brudd. Denosumab (prolia) bør brukes med varsomhet på grunn økt risiko for vertebrale brudd når den seponeres. Hvis pasienter starter med denosumab bør de bruke det livslangt eller så bør seponering etterfølges av minst ett år med bisfosfonater. Pasienter som behandles for osteoporose bør følges med årlige målinger av benmarkøren P1NP for å se på effekt av behandling.

### **1. Bakgrunn**

Veilederen tar utgangspunkt i oppdaterte europeiske og amerikanske retningslinjer for sekundærforebygging av osteoporoserelaterte brudd<sup>1-4</sup>, og råd fra norske eksperter. Veilederen og dette følgeskrivet er ikke ment som en oversikt over feltet osteoporose, men som et forhåpentligvis lett tilgjengelig supplement til andre kilder. Veilederen er likeledes heller ikke ment som en retningslinje i juridisk forstand, men som hjelp i arbeidet med å forbedre forebyggingen av nye brudd etter gjennomgått lavenergibrudd i Norge. Veilederen oppdateres jevnlig og nye versjoner legges ut på [www.lavenergibrudd.no](http://www.lavenergibrudd.no) og [www.ortopedi.no](http://www.ortopedi.no). En mer uformell oversikt over praktisk gjennomføring av medikamentell behandling mot osteoporose er også utarbeidet og oppdateres jevnlig, og er tilgjengelig for de som behandler brudd i Norge.

#### *Lavenergibrudd*

Et lavenergibrudd er et brudd som ikke ville oppstått hos beinfriske etter et lite traume som f.eks. fall fra egen høyde eller lavere. Osteoporose er den vanligste årsaken til lavenergibrudd og den vanligste lidelsen i skjelettstoffskiftet. Norge er på verdenstoppen i osteoporoserelaterte brudd<sup>5 6</sup>. Halvparten av alle kvinner og en av fire menn vil få et lavenergibrudd etter fylte 50 år<sup>7</sup> og jo flere brudd gjennomgått, jo høyere er risikoen for nye brudd<sup>8</sup>. Det finnes veldokumentert og effektiv behandling for osteoporose som inntil halverer risikoen for nye brudd<sup>9 10</sup>. Dessverre er det fremdeles altfor få som utredes og behandles for osteoporose etter et lavenergibrudd i Norge i dag<sup>11</sup>. Vi ønsker å bidra til bedre sekundærprofylakse og håper denne veilederen vil bli nyttig i en travel ortopedisk hverdag.

### **2. Utredning og behandling**

<b>Alle pasienter med lavenergibrudd skal ha utredning for osteoporose</b>
--

*Fracture liaison service (FLS)*

Vi anbefaler at osteoporoseutredning startes når pasienter over 50 år kommer med et brudd til en ortopedisk avdeling eller skadepoliklinikk. Det kan gjøres enkelt ved at man har dedikerte bruddkoordinatorer som fanger opp pasientene og tilbyr utredning og eventuelt behandling for osteoporose – en såkalt «Fracture Liaison Service» (FLS). FLS har dokumentert effekt på å forhindre nye lavenergibrudd og bruddrelatert dødelighet<sup>12-14</sup>.

### *Blodprøver*

Alle pasienter med lavenergibrudd bør utredes med standard blodprøver for å utelukke vanlige årsaker til sekundær osteoporose. Man kan lage en «**lavenergibruddpakke**» som man tar av alle pasienter over 50 år med brudd og som inneholder blodprøver ment å avdekke bl.a. hyperparatyroidisme og hypertyreose. I tillegg har vi valgt å inkludere nyrefunksjonsprøver fordi nyrefunksjon er viktig for valg av anti-osteoporosebehandling, samt D-vitamin. *Hyperkalsemi* eller *høye verdier for fritt T4* (uten at pasienten har kjent hypertyreose) bør henvises indremedisiner/endokrinolog. Supplerende blodprøver som albumin (albuminkorrigert kalsium), PTH, ionisert kalsium og TSH kan vurderes før henvisning. Pasienter med *hypokalsemi* bør kontrolleres hos fastlege etter f.eks. 14 dager med kalsium og D-vitamintilskudd før man starter behandling for osteoporose. Merk at eldre og syke kan ha lavt albuminnivå, og tilhørende lavt totalt kalsium, men det er oftest ikke en reell hypokalsemi. Dette kan kontrolleres for ved å bruke albuminkorrigert kalsium eller (best) fritt ionisert kalsium. Pasienter med *lavt D-vitaminnivå* skal ha D-vitamin- og kalsiumtilskudd, og man bør tilstrebe 25OHD mellom 75-100nmol/L for å sikre optimal bruddtilheling.

### *Tilskudd av kalsium og vitamin D*

Pasienter som settes på medisin mot osteoporose skal som hovedregel også ha tilskudd av kalsium og D-vitamin, som regel 500mg kalsium/800IE D-vitamin daglig med mindre de har et inntak av 3 eller flere enheter melkeprodukter daglig, da er 800IE D-vitamin tilstrekkelig.

## **Behandlingsanbefaling avhenger av type brudd**

I den videre utredningen og behandlingen av osteoporose deler veilederen pasientene inn i tre grupper avhengig av type brudd.

<b>Gruppe 1</b> <b><i>Pasienter med hoftebrudd, vertebrale kompresjonsbrudd eller <math>\geq 2</math> lavenergibrudd</i></b>
--

Pasienter med hoftebrudd, vertebrale kompresjonsbrudd eller to eller flere lavenergibrudd, har særlig høy risiko for nye brudd. De bør få startet behandling for osteoporose mens de er under behandling eller oppfølging ved en ortopedisk avdeling. Det er veldokumentert at jo mer av jobben med utredning og behandling som gjøres fra sykehusene mens pasientene er under behandling og oppfølging, jo bedre blir resultatene<sup>15 16</sup>. Vi anbefaler at benmineraltetthet (BMD) måles ved å bruke «dual energy X-ray absorptiometry» (DXA)<sup>17 18</sup> slik at man har et utgangspunkt for senere å kunne se på behandlingseffekt. Det er også et krav om DXA og BMD i refusjonsordningen for enkelte legemidler. Hvis DXA ikke er tilgjengelig, eller er uhensiktsmessig for pasienten pga forflytningsvansker eller høy alder, bør man likevel starte behandling hos pasienter i gruppe 1. Det anbefales ikke å vente med behandling for osteoporose til etter at

bruddet har grodd. Medikamentene vil ha effekt selv om bruddet er i tilheling, og de hemmer ikke tilhelingen.

### *Hoftebrudd*

For pasienter med hoftebrudd og som har tilfredsstillende nyrefunksjon anbefales zoledronsyre (Aclasta) som førstevalg for å sikre behandlingsetterlevelse. I tillegg kan zoledronsyre redusere dødelighet hos hoftebruddpasienter<sup>19</sup>. Disse pasientene skal også ha en oppladningsdose med D-vitamin for å sikre adekvat D-vitammnivå hos en gruppe som vi vet har lave D-vitaminverdier<sup>20 21</sup>.

### *Vertebrale kompresjonsbrudd eller $\geq 2$ lavenergibrudd*

For andre pasienter er alendronat førstevalget dersom man kan ta tablettene (adekvat nyrefunksjon, kan stå/sitte oppreist, ikke svelgvansker, ikke andre kontraindikasjoner, og evne til etterlevelse). For pasienter med dårlig nyrefunksjon (eGFR < 35ml/min) anbefales denosumab (Prolia) som er antistoff mot RANKL. For andre pasienter enn kvinner over 75 år må det søkes individuell refusjon (§3a) for denosumab.

<b>Gruppe 2</b> <b><i>Pasienter med lavenergibrudd som ikke omfattes av gruppe 1</i></b>
--

For pasienter med andre lavenergibrudd enn hoftebrudd og vertebrale brudd, og som ikke har hatt flere enn ett lavenergibrudd, anbefaler vi utredning for osteoporose og fremtidig bruddrisiko før man starter eventuell behandling for osteoporose. Det kan gjøres ved å måle bentetthet (BMD) ved DXA. T-score  $\leq -1.5$  og et lavenergibrudd indikerer dårlig benkvalitet og pasienten bør som regel ha spesifikk medikamentell behandling for osteoporose. Imidlertid må det vurderes om unge pasienter (< 60 år) som kommer med sitt første lavenergibrudd og som har T-score mellom -1.5 og -2.0 og lav FRAX-score kan avvente oppstart av behandling og heller gjøre en ny bentetthetsmåling om 1-3 år. Hvis DXA ikke er tilgjengelig, kan man hos tvilspasienter beregne bruddrisiko ved å bruke «Fracture Risk Assessment Tool» (FRAX) alene (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=42>). FRAX beregner 10 års absolutt risiko for et lavenergibrudd basert på kliniske faktorer som bl.a. alder, høyde, vekt, røyking, alkoholforbruk, tidligere brudd og arv, og kan brukes med eller uten informasjon om BMD ved DXA<sup>22 23</sup>. Pasienter med over 20% estimert absolutt risiko for et osteoporotisk brudd i løpet av de neste ti årene anbefales medikamentell behandling for osteoporose.

<b>Gruppe 3</b> <b><i>Pasienter med nytt lavenergibrudd under pågående osteoporosebehandling</i></b>
--

Pasienter med behandlingssvikt, altså et nytt lavenergibrudd under behandling for osteoporose som har pågått i mer enn 1 år, anbefaler vi at henvises til osteoporosespesialist for å vurdere behandlingsetterlevelse og eventuelt medikamentendring (anabol behandling med f.eks. teriparatid (Forsteo)).

### **Pasienter med tilfeldig oppdaget vertebralt kompresjonsbrudd**

Hos noen pasienter oppdages vertebrale kompresjonsbrudd tilfeldig, såkalte «okkulte brudd». Ved signifikant nedpressing av virvelen (> 20% høydetap av fremre, midtre, bakre eller hele virvelen) uten kjent høyenergitraume, er det god evidens for at disse pasientene skal behandles som kliniske vertebrale brudd og tilbys behandling for osteoporose (som i gruppe 1). Pasienter

med vertebrale kompresjonsbrudd har høy risiko for nytt lavenergi-brudd<sup>24 25</sup> og det anbefales bl.a. fra det internasjonale osteoporoseforbundet (IOF)<sup>26</sup> at også disse pasientene fanges opp systematisk. Det kan gjøres ved at f.eks. radiologer beskriver funn av kompresjonsbrudd og at disse beskrivelsene så fanges opp av bruddkoordinator som kontakter pasienten for tilbud om utredning og /eller behandling.

### **3. Behandlingslengde og oppfølging**

Vi anbefaler at behandling mot osteoporose startes i sykehus og følges opp av fastlege. Pasientene kan også følges ved lokal osteoporosepoliklinikk om det er tilgjengelig.

#### *Behandlingsvarighet*

Anbefalt behandlingsvarighet er 3 år for Aclasta og 5 år for Alendronat før man etter en ny DXA undersøkelse vurderer medikamentpause ved lav risiko for nye brudd. Dersom bruddrisiko fremdeles er høy (f.eks. T-score < -2.5, mange tidligere brudd eller høy falltendens) bør behandlingen kontinuieres i inntil 10 år med kontroller hvert 2.-5. år.<sup>27</sup>

#### *Oppfølging med P1NP*

For zoledronsyre (Aclasta) er det de senere årene dokumentert at 1 dose kan ha effekt i opptil 5 år<sup>28</sup> og at man ikke trenger årlig infusjon med zoledronsyre (Aclasta). Vi anbefaler i stedet at fastlege tar en blodprøve som analyseres på benchmarkøren P1NP<sup>29</sup>. Dersom P1NP er < 35µg/L kan neste dose med zoledronsyre (Aclasta) utsettes og ny blodprøve tas om 1 år<sup>30</sup>. Ved verdier av P1NP > 35µg/L gis en ny dose med zoledronsyre (Aclasta).

For de aller eldste pasientene kan det være nok med én infusjon med zoledronsyre (Aclasta) og livslang behandling med kalsium og D-vitamintilskudd<sup>31</sup>.

#### *Denosumab*

Denosumab (Prolia) bør ikke seponeres, men i utgangspunktet startes som en livslang behandling. Det skyldes at osteoclastene kun er hemmet og vil ved seponering øke aktiviteten slik at BMD relativt raskt synker tilbake til utgangsverdi eller lavere. Seponering av denosumab har vist å gi økt risiko for ryggbrudd<sup>32</sup>. Hvis man ønsker å stoppe behandling med denosumab, bør det erstattes med et bisfosfonat (zoledronsyre (Aclasta) eller Alendronat) i minimum ett år og følges opp med regelmessige DXA kontroller videre.

Behandling med kalsium og D-vitamin fortsettes vanligvis selv om bisfosfonat og denosumab seponeres.

### **4. Bivirkninger**

Anti-osteoporosemedikamenter har relativt få bivirkninger og er trygge i bruk. Den vanligste bivirkning av bisfosfonater er halsbrann og sure oppstøt og det er ofte grunnen til at pasienten slutter å ta perorale bisfosfonater. En bivirkning det har vært mye fokus på i ortopediske fora er atypiske femurfrakturer. Dette er en sjelden bivirkning<sup>33</sup> og nytten av behandling oppveier mange ganger den lille økte risikoen man har for denne type brudd. Hvis man får en pasient med

en atypisk femurfraktur eller et forstadium til dette skal man seponere bisfosfonatet eller denosumab og deretter behandle pasienten på ortopedisk vis. Anabol behandling med f.eks. teriparatide må vurderes, spesielt dersom pasienten har lave bentetthetsverdier. Kjevebensnekrose er en annen fryktet og meget sjelden bivirkning av bisfosfonater og forsiktighet ved planlagt kjevekirurgi/omfattende tannbehandling anbefales. Økt falltendens etter megadoser med vitamin D har vært rapportert. Se Felleskatalogen og andre kilder for mer detaljert informasjon.

Versjon 4. Utarbeidet av Faggruppe for osteoporose og benhelse i Norsk ortopedisk forening, [osteoporosenof@gmail.com](mailto:osteoporosenof@gmail.com), mai 2019

## Referanser

1. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019;**393**(10169):364-76.
2. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;**104**(5):1595-622.
3. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;**30**(1):3-44.
4. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Review of the guideline of the American College of Physicians on the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2018;**29**(7):1505-10.
5. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 2001;**29**(5):413-8.
6. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;**359**(9319):1761-7.
7. Ahmed LA, Schirmer H, Bjornerem A, et al. The gender- and age-specific 10-year and lifetime absolute fracture risk in Tromsø, Norway. *European journal of epidemiology* 2009;**24**(8):441-8.
8. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res* 2012;**27**(3):645-53.
9. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;**31**(3):659-79, xii.
10. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Archives of internal medicine* 1997;**157**(22):2617-24.
11. Devold HM, Sogaard AJ, Tverdal A, et al. Hip fracture and other predictors of anti-osteoporosis drug use in Norway. *Osteoporos Int* 2013;**24**(4):1225-33.
12. de Bruin IJA, Wyers CE, van den Bergh JPW, et al. Fracture liaison services: do they reduce fracture rates? *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;**9**(7):157-64.
13. van Geel T, Bliuc D, Geusens PPM, et al. Reduced mortality and subsequent fracture risk associated with oral bisphosphonate recommendation in a fracture liaison service setting: A prospective cohort study. *PLoS One* 2018;**13**(6):e0198006.
14. Walters S, Khan T, Ong T, et al. Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2017;**12**:117-27.
15. Edwards BJ, Koval K, Bunta AD, et al. Addressing secondary prevention of osteoporosis in fracture care: follow-up to "own the bone". *The Journal of bone and joint surgery* 2011;**93**(15):e87.

16. Rozental TD, Makhni EC, Day CS, et al. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radial fractures. A prospective randomized intervention. *The Journal of bone and joint surgery* 2008;**90**(5):953-61.
17. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;**354**(21):2250-61.
18. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Jama* 2001;**286**(22):2815-22.
19. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;**357**(18):1799-809.
20. Nurmi I, Kaukonen JP, Luthje P, et al. Half of the patients with an acute hip fracture suffer from hypovitaminosis D: a prospective study in southeastern Finland. *Osteoporos Int* 2005;**16**(12):2018-24.
21. Moniz C, Dew T, Dixon T. Prevalence of vitamin D inadequacy in osteoporotic hip fracture patients in London. *Curr Med Res Opin* 2005;**21**(12):1891-4.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;**19**(4):385-97.
23. Leslie WD, Brennan SL, Lix LM, et al. Direct comparison of eight national FRAX(R) tools for fracture prediction and treatment qualification in Canadian women. *Archives of osteoporosis* 2013;**8**(1-2):145.
24. Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;**14**(5):821-8.
25. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;**33**(4):522-32.
26. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013;**24**(8):2135-52.
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, 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):2927-38.
28. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate--results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012;**50**(6):1389-93.
29. Bell KJ, Hayen A, Glasziou P, et al. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data. *J Bone Miner Res* 2016;**31**(9):1767-73.
30. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *Cmaj* 2017;**189**(36):E1130-E36.
31. Greenspan SL, Perera S, Ferchak MA, et al. Efficacy and safety of single-dose zoledronic acid for osteoporosis in frail elderly women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;**175**(6):913-21.
32. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017;**105**:11-17.
33. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;**364**(18):1728-37.