

Innehåll, volym 1

SBU:s slutsatser och sammanfattning	11
1. Inledning	47
Vad är osteoporos?	47
Definition av osteoporos	48
Konsekvenser av osteoporos	50
Epidemiologi	52
Skelettets fysiologi	54
Nya metoder ska nyttjas kostnadseffektivt	56
Referenser	57
2. Metodik	59
Projektgrupp, projektplan	59
Granskningsformulär	60
Inklusionskriterier	60
Resultatmått	60
Studiedesign	61
Litteratursökning	61
Litteraturgranskning	61
Bevisvärde	62
Evidensstyrka	62
Referenser	64
3. Riskfaktorer	65
Inledning	65
Metod	66
Resultat	66
Icke påverkbara riskfaktorer	66
<i>Hög ålder</i>	66
<i>Tidigare fraktur</i>	67
<i>Kvinnligt kön</i>	69
<i>Menopausålder</i>	69
<i>Tidig menopaus</i>	70
<i>Ärftlighet</i>	71
<i>Etnicitet</i>	73
<i>Lång kroppslängd</i>	74

Påverkbara riskfaktorer	75
<i>Fysisk inaktivitet</i>	75
<i>Låg vikt och lågt BMI</i>	76
<i>Kortisonbehandling</i>	77
<i>Låg bentäthet</i>	79
<i>Fallbenägenhet</i>	80
<i>Tobaksrökning</i>	81
<i>Alkohol</i>	83
<i>Låg solexponering</i>	83
<i>Nedsatt syn</i>	84
<i>Kostfaktorer – Lågt kalciumintag, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin D</i>	85
<i>Miljögifter</i>	86
Kombination av riskfaktorer	87
Referenser	89
4. Diagnostiska metoder för att bestämma benmassa och förutsäga frakturrisik	95
Inledning	95
Metod	99
Resultat	100
Mätmetoder – DXA, Ultraljudsmätning, Datortomografi, Röntgenbilder	100
Olika undersökningsmetoders prestanda – Noggrannhet, Precision	101
Hur väl kan bentäthetsmätning förutsäga frakturrisik?	108
Finns vetenskapliga belägg för att screening är befogad?	113
Referenser	119
5. Biokemiska och genetiska markörer	127
Inledning	127
Metod	129
Resultat	129
Diagnos av osteoporos med biokemiska benmarkörer	129
Prediktion av benförlust	130
Frakturprediktion	130
Monitorering av anti-resorptiv behandling	131
Genetiska markörer för osteoporosutveckling	131
Referenser	133

6. Fysisk aktivitet	135
Inledning	135
Metod	137
Resultat	139
Barn/tonåringar	139
Premenopausala kvinnor	140
Postmenopausala kvinnor	141
Äldre kvinnor	142
Män	143
Idrottare	143
Osteoporospatienter	144
Referenser	145
7. Kost	151
Inledning	151
Metod	151
Resultat	154
Generellt närings- och energiintag	154
Protein	154
Vitaminer – Vitamin A, Vitamin C, Vitamin D	156
Kalcium och andra mineraler	157
Referenser	162
8. Läkemedelsbehandling	167
Inledning	167
Verkningsmekanismer	168
Metod	175
Resultat	177
Kalcium och D-vitaminer	177
<i>Kalcium</i>	178
<i>Vitamin D eller D-vitaminanaloger utan eller i kombination med kalcium</i>	178
Bisfosfonater	183
<i>Etidronat</i>	183
<i>Alendronat</i>	185
<i>Risedronat</i>	188
<i>Zoledronsyra</i>	191

Östrogen	193
Östrogenanaloger	199
<i>Raloxifen (SERM)</i>	199
<i>Tibolon</i>	202
Övriga preparat	203
<i>Paratyreoideahormon (PTH)</i>	203
<i>Fluorid</i>	204
<i>Tillväxthormon (GH)</i>	206
<i>Androgener</i>	207
<i>Kalcitonin</i>	208
<i>Statiner</i>	210
<i>Tiazider</i>	210
<i>Vitamin K</i>	211
<i>Strontium</i>	211
<i>Magnesium</i>	211
<i>Bikarbonat</i>	212
<i>Ipriflavon</i>	212
Referenser	214
9. Smärta och smärtbehandling	223
Inledning	223
Metod	226
Resultat	226
Smärtproblem vid kotkompressioner	226
Förekomst av kotkompressioner vid ryggvärk	228
Smärbehandling med benresorptionshämmande läkemedel	229
<i>Kalcitonin</i>	229
<i>Bisfosfonater</i>	230
Vertebro- och kyfoplastik	231
Ortos- och supportbehandling	231
Sjukgymnastik	232
Referenser	234
10. Fall och fallprevention	237
Inledning	237
Metod	239
Resultat	241
Balans	241
Fall	241
Referenser	245

11. Höftskydd	249
Inledning	249
Metod	249
Resultat – Cochrane-översikten	250
Resultat – övriga studier	251
Referenser	254
12. Rehabilitering efter osteoporosfraktur	255
Inledning	255
Metod	256
Rehabilitering efter höftfraktur	256
Tidig hemgång och rehabilitering i hemmet	260
Nutritionens betydelse under rehabiliteringsfasen	261
Osteoporosdiagnos och osteoporosterapi hos höftfrakturpatienter	262
Rehabilitering efter handledsfraktur	263
Rehabilitering efter kotfraktur	264
Angelägna forskningsområden	266
Referenser	267
13. Livskvalitet	271
Inledning	271
Metod	272
Resultat	272
Kvalitativa analyser	273
Prospektiva kohortstudier	274
Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med kotfraktur med kontrollpersoner	275
Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med olika lång tid sedan senaste kotfraktur	276
Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med osteoporos och kotfraktur med patienter med annan kronisk ryggvärk	277
Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med höftfraktur med kontrollpersoner	277
Studier med preferensskattning	277
Allmänt om felkällor vid tolkningen av studierna	278
Referenser	280

14. Hälsoekonomi	283
Inledning	283
Samhällets kostnader för osteoporos	284
Studier avseende direkta kostnader för osteoporos	285
Direkta kostnader för osteoporosfrakturer i Sverige	287
Indirekta kostnader	291
Totala samhällsekonomiska kostnaden för osteoporos	291
Ekonomiska utvärderingar inom området osteoporos	292
Hälsoekonomiska studier 1996–2003	293
Hormonbehandling	296
Kalcium- och D-vitaminbehandling	297
Bisfosfonatbehandling	297
Höftskydd	298
Är det kostnadseffektivt att behandla osteoporos? – en känslighetsanalys	299
Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för några utvalda behandlingar	301
Konklusioner	306
Referenser	308
15. Etiska och sociala aspekter	313
Respekteras etiska principer och prioriteringsregler inom osteoporosvården?	313
Är screening av benskörhet etiskt och prioriterings- mässigt befogat?	315
Är våra behandlingsprinciper etiskt acceptabla?	318
Sker rehabilitering av osteoporosfraktur på ett etiskt och prioriteringsmässigt acceptabelt sätt?	318
Sociala aspekter på osteoporos	319
Referenser	321

Ordlista och förkortningar	323
SBU:s projektgrupp och vetenskapliga granskare	329
Bindningar och jäv	331
Appendix 1: Granskningsmallar	333
Appendix 2: Diagnostiska metoder för att bestämma benmassa och förutsäga frakturrisik	345
Appendix 3: Livskvalitet	347
Appendix 4: Hälsoekonomi	351
Appendix 5: Sökstrategier	355

Läsanvisning

I denna rapport har tabellerna, som innehåller extraherade data från inkluderade studier, samlats i en separat volym (Volym 2). Tabellerna har samma numrering som sina huvudkapitel i Volym 1. Eftersom tabeller saknas i några kapitel (Inledning, Metodik, Etiska och social aspekter) startar Volym 2 med Tabell 3 (Riskfaktorer) och slutar med Tabell 14 (Hälsoekonomi).

Innehållsförteckningen i Volym 1 omfattar sidhänvisningar dels till kapitlens huvudrubrik och dels till ett urval av rubriker i varje kapitel. Detta för att underlätta för läsaren att hitta speciella ämnesområden snabbt.

SBU:s slutsatser och sammanfattning



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s slutsatser och sammanfattning

Slutsatser

- ❑ Osteoporos (benskörhet) är ett vanligt tillstånd i Sverige. Var tredje kvinna i åldern 70–79 år konstateras ha osteoporos vid bentäthetsmätning i höften. Konsekvenserna av osteoporos är frakturer som kan inträffa efter obetydlig påfrestning. Varje år inträffar cirka 70 000 frakturer som har samband med osteoporos, varav 18 000 är höftfrakturer. För många höftfrakturpatienter försämras livskvaliteten och dödligheten är hög. Höftfrakturerna står för mer än hälften av alla frakturrelaterade direkta sjukvårdskostnader. Den totala samhälls-ekonomiska kostnaden för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer är omkring 3,5 miljarder kronor.
- ❑ Patienter med osteoporosfraktur är en underbehandlad grupp vad avser läkemedelsbehandling och andra åtgärder för att förebygga nya frakturer. Diagnosen osteoporos finns sällan med vare sig vid in- eller utskrivning av höftfrakturpatienter.
- ❑ Viktiga riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer, som är möjliga att påverka, är fysisk inaktivitet, låg vikt, tobaksrökning, hög alkoholkonsumtion, fallbenägenhet, nedsatt syn, låg solexponering och kortisonbehandling.
- ❑ Osteoporos är bara en av flera riskfaktorer för fraktur. Bentäthetsmätning har liten förmåga att förutsäga höftfraktur hos personer med i övrigt liten frakturrisik. Viktiga riskfaktorer, som inte är påverkbara är hög ålder, kvinnligt kön, tidigare fraktur samt ärftlighet. Värdet av bentäthetsmätning ökar för dem som har många riskfaktorer.
- ❑ Det finns ingen undersökningsmetod och inget mätställe som är optimalt för att bestämma frakturrisiken i alla skelettets delar. Mätning av bentätheten i höften är bäst för att förutsäga risken för

en höftfraktur. Mätning i kotorna är bäst för att förutsäga kotfraktur. Jämförelsen av de olika mätmetoderna – DXA, ultraljud och dator-tomografi – är mer osäker.

- ❑ Hos både flickor och pojkar har fysisk aktivitet under minst 30 minuter 2–3 gånger i veckan en positiv effekt på bentätheten. Effekten kvarstår sannolikt i ung vuxen ålder. Speciellt viktig är den fysiska aktiviteten i barn- och tonåren då uppbyggnaden av den maximala benmassan sker. Viktbärande träning såsom hopp, aerobisk träning, uthållighets- och styrketräning har störst effekt på bentätheten.
- ❑ Ökat intag av kalcium, främst från mjölkprodukter, tycks öka bentätheten hos barn och tonåringar men effekten på den slutliga benmassan är otillräckligt undersökt. Även ökat kalciumintag före menopaus tycks ha betydelse, men den positiva effekten kan vara en följd av ett allmänt bra näringstillstånd.
- ❑ Det finns inget vetenskapligt underlag för att använda mätning av bentäthet som screeningmetod för friska, medelålders personer. Däremot har mätning av bentäthet en entydig roll i utredning av enskilda individer med flera riskfaktorer för att förutsäga deras frakturrisik och initiera förebyggande åtgärder.
- ❑ Läkemedel: kalcium och D-vitamin har visats ge en minskad risk för höftfrakturer och andra frakturer utom kotfrakturer hos äldre kvinnor. Alendronat och risedronat (bisfosfonater) har visats minska antalet frakturer, framför allt kotfrakturer, hos kvinnor efter menopaus och med osteoporos. Östrogen har visats kunna minska antalet frakturer men användbarheten är begränsad pga ökad risk för oönskade biverkningar. SERM (östrogenreceptormodulator) har visats ge en minskad risk för kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos.
- ❑ Höftskydd förefaller minska risken för höftfraktur efter fall hos äldre i särskilt boende.
- ❑ För att minska antalet fall hos äldre har följande åtgärder visats ha betydelse: individuellt anpassad muskelstyrke- och balansträning, åtgärder mot fallrisker i hemmet, kombination av träning och modifiering av fallrisker inklusive nedtrappning av medicinering.

- Följande väsentliga kunskapsluckor har identifierats:
 - studier på män avseende läkemedelsbehandling, frakturprediktion genom bentäthetsmätning samt utvärdering av rehabiliteringsinsatser efter fraktur
 - studier om höftskydd samt fallförebyggande åtgärder för att minska frakturer hos oselekerade grupper i olika boendeformer
 - studier om effekten av fysisk aktivitet på frakturrisken
 - studier avseende personer med nedsatt kognitiv funktion.

Hälsoekonomiska bedömningar saknas väsentligen pga att det saknas kunskap om effekten av olika behandlingar vid osteoporos på risker, dödlighet, livskvalitet, och kostnader i olika åldrar och riskgrupper.

Sammanfattning

Konsekvenser av osteoporos

Osteoporos, benskörhet, är ett vanligt tillstånd i Sverige. Vid mätning av bentätheten i höften konstateras att var tredje kvinna i åldrarna 70–79 år har osteoporos. Det betyder att skelettet är för tunt och dess hållfasthet så låg att frakturer kan inträffa redan efter lindriga mekaniska påfrestningar, så kallade lågenergifrakturer.

Varje år inträffar cirka 70 000 frakturer som har samband med osteoporos. Omkring 18 000 av dem är höftfrakturer. Antalet höftfrakturer har ökat på senare år, framför allt därför att fler lever längre.

Risken för att en svensk 50-årig kvinna någon gång under resten av sitt liv ska drabbas av en osteoporosrelaterad höftfraktur är 23 procent (för en man 11 procent), kotfraktur 15 (9), handledsfraktur 22 (5) och överarmsfraktur 13 (4) procent. Risken för en medelålders kvinna att någon gång under resten av livet drabbas av en eller flera osteoporosfrakturer är omkring 50 procent och för en medelålders man cirka 25 procent. Kvinnor löper högre risk därför att de har tunnare skelett än män, har snabb benförlust i samband med klimakteriet och därför att de lever längre.

Risken för frakturer varierar mellan världens länder, även inom Europa. Sverige och Norge har den högsta frekvensen. Orsakerna är inte klarlagda, men ärftlighet, kroppsbyggnad, låg fysisk aktivitet, kostvanor och brist på vitamin D är några av de faktorer som diskuteras.

Under de senaste decennierna har antalet höftfrakturer ökat, framför allt därför att fler blir äldre. År 1988 inträffade 18 417 höftfrakturer och 1999 var det 19 715, en ökning med 7 procent. En så kallad ålderstandardisering, som tar hänsyn till att frakturer är vanligare i högre åldrar, visar att incidensen (det årliga antalet fall per invånare) i stället har minskat med 5 procent bland kvinnor, men ökat lika mycket hos män.

Osteoporosrelaterade kotfrakturer och revbensfrakturer kan vara spontana eller orsakas av minimala påfrestningar, medan handleds- och höftfrakturer alltid inträffar i samband med en fallolycka. Fallet kan bero på att personen har dålig balans, klen muskulatur eller på faktorer i den yttre miljön.

Dödligheten är hög vid höftfrakturer. Inom ett år efter frakturen dör 10–15 procent fler än i en grupp med samma kön och ålder, men utan höftfraktur. Även de sociala konsekvenserna av osteoporosfrakturer är stora. Efter en höftfraktur kan inte alla återvända till eget boende och gångförmågan försämras, vilket kan öka den sociala isoleringen. För många patienter försämras livskvaliteten. Det gäller även för personer som drabbas av kotfrakturer. För dem kan smärtor och förändrat utseende bidra till social isolering.

Samhällets kostnader

Höftfrakturer står för mer än hälften av alla frakturrelaterade direkta sjukvårdskostnader. Bland kvinnor över 45 år är antalet årliga vårddagar i akutsjukvården för höftfrakturer högre än för t ex hjärtinfarkt, bröstcancer, kronisk obstruktiv lungsjukdom eller diabetes mellitus. Rehabilitering av patienterna samt vård inom primärvården och det kommunala boendet kostar också mycket pengar. Den totala direkta kostnaden för osteoporosrelaterade frakturer är cirka 3,1 miljarder kronor. Det motsvarar 1,9 procent av kostnaden för sjukvården. Den indirekta kostnaden, dvs för produktionsbortfall, är cirka 440 miljoner kronor. Den totala samhälls-ekonomiska kostnaden för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer blir alltså omkring 3,5 miljarder kronor. Fördelningen på olika poster framgår av Tabell 1.

Tabell 1 Samhällsekonomiska kostnader för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer.

Kostnader i miljoner kronor	
Sluten vård	1 626
Öppen vård	177
Läkemedel	240
Social service*	1 034
Summa direkta kostnader	3 077
Sjukskrivning	340
Förtidspensionering	100
Summa indirekta kostnader	440
Total samhällsekonomisk kostnad	3 517

* Dessa kostnader avser endast under första året efter frakturen.

Bakgrund

Osteoporos, benskörhet, beror på att benvävnaden dels minskat i kvantitet och dels fått en försämrad mikrostruktur, vilket leder till en generellt minskad hållfasthet.

Skelettet består av två typer av benvävnad. *Kortikalt* ben är kompakt och ligger som ett skal (kortikal=yttre) kring skelettets alla delar. De inre delarna av skelettet består av *trabekulärt* ben som är uppbyggt av tunna balkar. Det trabekulära benet innehåller fler benceller och har en snabbare omsättning än kortikalt ben. Andelen av kortikalt och trabekulärt ben varierar mellan olika delar av skelettet. Mitt på de långa rörbenen finns nästan enbart kortikalt ben, medan kotkropparna till cirka 75 procent består av trabekulärt ben. Benets grundsubstans, matrix, består av protein. Dess hårdhet och hållfasthet beror på inlagring av mineraler, framför allt kalciumsalter.

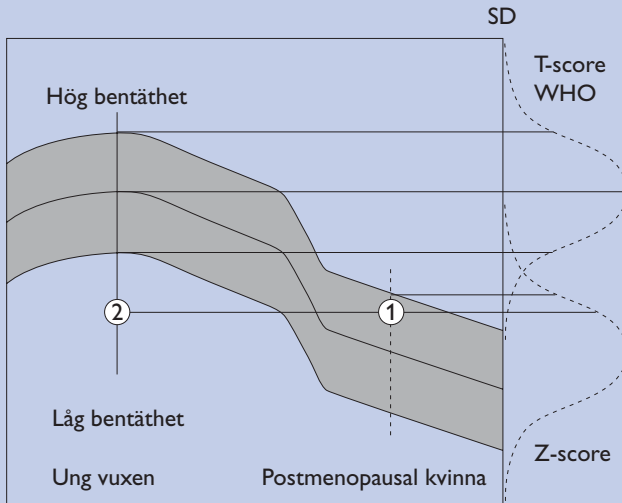
Under uppväxten byggs skelettet upp, modelleras. Längden ökar och dimensionerna blir kraftigare. Men benvävnaden fortsätter att omsättas och modelleras även sedan tillväxten är avslutad för att under resten av livet anpassas till mekaniska belastningar. Små skador repareras kontinuerligt.

Om kalciumhalten i blodet blir för låg frisätts kalcium från skelettet. För att omsättningen och utvecklingen av benvävnaden ska ske normalt krävs såväl tillräcklig näring som normal hormonbildning i kroppen och tillräcklig belastning på skelettet.

Benvävnaden innehåller olika slags celler. *Osteoblasterna* bygger upp ben genom att mineralisera vävnaden, medan *osteoklaster* bryter ner benvävnaden. I yngre år är systemet i balans och då bevaras skelettet. När kvinnan slutar ha menstruationer, menopausen, minskar produktionen av östrogen och upphör så småningom helt och nedbrytningen av benvävnaden ökar. I högre åldrar försämras, både hos män och kvinnor, produktionen av uppbyggande hormoner liksom bildningen av aktivt vitamin D i njurarna. Ofta minskar också den fysiska aktiviteten och näringsintaget försämras. Allt detta tillsammans leder till ökad förlust av benvävnad och lägre benkvalitet hos de äldsta.

Diagnostik av osteoporos

För att diagnostisera osteoporos har flera metoder att mäta bentätheten utvecklats. De metoder som bedöms i denna rapport är dual energy X-ray absorptiometry (DXA), kvantitativ datortomografi (QCT) och kvantitativ ultraljudsteknik (QUL). Diagnosen behövs för att bedöma frakturrisken och för att utforma behandling. Frakturrisken beror på den totala nedgången i bentäthet, dvs den nedgång som hör ihop med åldern och den eventuellt ökade nedgången jämfört med jämnåriga. Denna ökade nedgång brukar uttryckas som ett T-scorevärde, dvs antalet standardavvikelser från medelvärdet för en ung, frisk population av samma kön. Standardavvikelsen från medelvärdet för jämnåriga (Z-score) ger en annan information, hur avvikande det uppmätta värdet är för en person i denna ålder. En äldre person kan ha ett osteoporosmätvärde (T-score) men ha ett väsentligen normalt värde för åldersgruppen (Z-score). Se Figur 1.



Figur 1 Kurva som visar det normala åldersförloppet för bentäthet hos kvinnor. En postmenopausal kvinna med ett mätvärde motsvarande punkten ① ska vid bedömning av T-score jämföras med den övre normalfördelningen till höger i bild. Hon har då en T-score motsvarande minus 3 SD, dvs osteoporosmätvärde enligt WHO:s kriterier. Kvinnan har då jämförts med normalvärdena för en ung frisk individ. Jämfört med den normala fördelningen för kvinnor med samma ålder nertill till höger ligger hennes mätvärde däremot över medelvärdet för åldern (Z-score) eller plus 1,5 SD.

En ung kvinna med samma mätvärde vid punkt ② för bentäthet skulle ha både T-score och Z-score motsvarande minus 3 SD.

En expertgrupp inom Världshälsoorganisationen (WHO) har föreslagit en definition av osteoporos som utgår från mätning med DXA av bentätheten i höft, ländrygg eller underarm hos postmenopausala kvinnor. Andra mättekniker för bentäthet kan ha andra diagnosgränser. Varken barn, ungdomar, män eller mycket gamla personer kan för närvarande inordnas i denna klassifikation då det saknas tillräckligt omfattande uppgifter om vad som är normala bentäthetsvärden i dessa grupper.

WHO:s definition:

Normal bentätthet: Mätvärdet ligger högst 1 standardavvikelse under medelvärdet för unga vuxna i samma population.

Minskad bentätthet: Mätvärdet ligger mellan 1 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population.

Osteoporos: Mätvärdet ligger mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population.

Manifest osteoporos: Mätvärdet ligger mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population och patienten har minst en fraktur orsakad av lågenergivåld.

Osteoporos är vanlig som en del av det naturliga, biologiska åldrandet, men drabbar inte alla lika mycket. Man brukar tala om två olika former:

Primär osteoporos orsakas av det naturliga åldrandet, menopaus och livsstilsfaktorer som rökning, alkohol, kost och fysisk inaktivitet.

Sekundär osteoporos orsakas av vissa sjukdomar och läkemedel.

Bland yngre personer och män är sekundär osteoporos vanligast. Osteoporos hos äldre kvinnor beror framför allt på normalt åldrande och allmän sjuklighet.

Osteoporos i sig ger inga symtom och kan snarare betraktas som en riskfaktor än som en sjukdom. Den kliniska manifestationen av osteoporos är lågenergifrakturer.

Projektets uppdrag och upplägning

De senaste åren har det kommit nya metoder att diagnostisera osteoporos. Flera läkemedel för att behandla osteoporos och förebygga frakturer har godkänts. Mekaniska skydd för att mildra skadan vid fallolyckor har börjat säljas. Allt detta medför fördelar men också kostnader och ibland nackdelar för patienterna. Projektets uppdrag har varit att systematiskt och kritiskt granska de vetenskapliga bevisen för de olika åtgärdernas effektivitet. Speciellt viktigt har det varit att bedöma följande frågor:

- Kan olika riskgrupper definieras?
- Kan förebyggande åtgärder rekommenderas?
- Är allmän screening befogad?
- Hur ska de nya diagnosmetoderna värderas?
- Hur ska läkemedelsbehandling bedömas?

I uppdraget har också ingått att utvärdera olika behandlingsmodellens kostnad och kostnadseffektivitet.

Denna rapport har sammanställts av en projektgrupp som har bestått av 15 personer, vilka representerar flertalet av de specialiteter som tar hand om patienter med osteoporos.

Relevanta frågeställningar formulerades och kriterier för att ta med eller utesluta studier fastställdes för de olika områdena som skulle granskas. De kriterier som ställdes upp för studiernas uppläggning, resultatmått, uppföljningstid, populationsstorlek och tidsperioder varierar mellan de olika ämnesområdena, framför allt pga tillgången på studier. För läkemedelsbehandling har kravet varit randomiserade, kontrollerade studier och oftast med fraktur som effektmått. För diagnostik, riskfaktorer och rehabilitering har kravet vanligen varit en epidemiologisk studie. Utöver fraktur har livskvalitet och de sekundära måtten bentäthet och benmassa accepterats som resultatmått.

Första steget i litteratursökningen var att i Cochrane Librarys databaser undersöka tillgången på systematiska översikter och metaanalyser för de frågor som skulle besvaras. Därefter gjordes under projektets gång flera sökningar i Medline. För att få fram nya systematiska översikter ägde också en löpande bevakning rum av framför allt Cochrane Library. Kompletterande sökningar för vissa frågeställningar gjordes i databaserna EmBase, Cinahl, Cats och SciSearch. Därutöver granskades referenslistor och bevakades vissa tidskrifter samt svenska avhandlingar.

Ett första urval av studier gjordes genom en granskning av hur de sammanfattningar som kom fram vid databassökningarna uppfyllde de uppställda kriterierna. I nästa steg beställdes fullständiga artiklar eller andra dokument. Ur de utvalda studierna extraherades och tabellerades de data som är väsentliga för den slutgiltiga bedömningen.

Syntes och styrkegradering av slutsatser

Varje studie har granskats, värderats och sammanvägts till slutsatser som fått evidensgrader enligt följande skala:

Evidensgrad 1: Starkt vetenskapligt underlag; det finns minst två studier med högt bevisvärde.

Evidensgrad 2: Måttligt starkt vetenskapligt underlag; det finns en studie med högt och minst två med medelhögt bevisvärde.

Evidensgrad 3: Begränsat vetenskapligt underlag; det finns minst två studier med medelhögt bevisvärde.

Det är viktigt att påpeka att om en slutsats om en metod har fått Evidensgrad 3 betyder det inte att den metoden saknar effekt. Det betyder i stället att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att göra en säker bedömning. En slutsats om att en metod saknar effekt kan följaktligen ha Evidensgrad 1, 2 eller 3.

Resultat av litteraturgranskningen

Risikfaktorer för osteoporos och/eller frakturer

Den enda riskfaktor för sekundär osteoporos som har bedömts är effekten av syntetiska glukokortikoider (kortison) på bentäthet och frakturer. Riskfaktorer kan delas in i icke påverkbara och påverkbara. En sammanställning av de faktorer som diskuteras i följande text finns i Tabell 2.

Tabell 2 Riskfaktorer.

Icke påverkbara riskfaktorer	Påverkbara riskfaktorer
Hög ålder	Fysisk inaktivitet
Tidigare fraktur	Låg vikt/lågt BMI
Kvinnligt kön	Kortisonbehandling
Menopausålder	Låg bentäthet
Ärftlighet	Fallbenägenhet
Etnicitet	Tobaksrökning
Kroppslängd	Alkoholkonsumtion
	Låg solexponering
	Nedsatt syn

Icke påverkbara riskfaktorer

Hög ålder

Bentätheten minskar hos båda könen med stigande ålder. Hos kvinnor blir förlusten snabbare efter menopausen och pågår sedan resten av livet. Hos män är benförlusten mer kontinuerlig. Parallellt med benförlusten ökar risken för frakturer och är hos kvinnor som är 80 år och äldre cirka 30 procent större än hos 50–59-åriga kvinnor. Hög ålder medför ökad risk för låg bentäthet och för frakturer hos både män och kvinnor (Evidensgrad 1).

Tidigare fraktur

Både kvinnor och män som tidigare har drabbats av fraktur i handleden, överarmen, höften eller av kotkompression löper ökad risk för höftfraktur och kotkompression (Evidensgrad 1). Ett exempel är att risken för en höftfraktur är mer än fördubblad för den som redan haft en sådan fraktur.

Kvinnligt kön

Kvinnor mellan 60 och 80 år har nästan dubbelt så stor förlust av bentäthet som jämnåriga män. Kvinnornas risk för höftfrakturer är också nästan fördubblad. Både hos kvinnor och män fördubblas risken för höftfrakturer vart femte år. Män i en viss åldersgrupp har samma incidens av höftfrakturer som kvinnor i en fem år yngre grupp. Förekomsten av kotfrakturer var i en svensk population dubbelt så hög bland kvinnor som bland män. (Evidensgrad 1)

Menopausålder

Den sista menstruationen, menopausen, inträffar hos svenska kvinnor vid en medelålder på 51 år. Det beror på att äggstockarnas produktion av östrogen minskar och slutligen upphör, vilket också medför ökad benförlust. Benförlusten är störst under de första åren efter menopausen (Evidensgrad 1).

Menopausen brukar definieras som tidig om den inträffar före 45 års ålder. Kvinnor med tidig menopaus har lägre bentäthet än jämnåriga kvinnor med normal menopaus. De har också en tredubblad risk för osteoporosfrakturer jämfört med jämnåriga med normal menopaus. Denna riskfaktors betydelse tycks minska efter 70 års ålder. (Evidensgrad 2)

Ärftlighet

Kvinnor med en mor som haft osteoporos löper lätt ökad risk att drabbas av benskörhet. Om modern drabbats av en höftfraktur är risken för dottern måttligt ökad (Evidensgrad 2). Det finns visst stöd för att höftfraktur hos modern ökar en mans risk för kotkompression (Evidensgrad 3). Tvillingstudier är motsägelsefulla.

Etnicitet

Olika etniska grupper har olika maximal benmassa och olika snabb benförlust efter menopaus. Det beror troligen på att kroppsmått och livsstil skiljer sig åt mellan olika etniska grupper. Studier i USA visar att bentätheten var högst hos afro-amerikaner, lägre hos vita och lägst hos asiatiska kvinnor. Risken för fraktur var trots detta lägre bland de asiatiska kvinnorna än bland de vita, men lägst bland de afro-amerikanska. Skillnaden kan delvis förklaras med skillnader i kroppskonstitution. (Evidensgrad 2)

Kroppslängd

Långa kvinnor löper ökad risk för osteoporos och fraktur (Evidensgrad 1). Det finns ett svagt stöd för att lång kroppslängd vid 25 års ålder kan prediktera senare fraktur (Evidensgrad 3).

Påverkbara riskfaktorer

Fysisk inaktivitet

Andelen fysiskt inaktiva personer ökar med stigande ålder. Äldre kvinnor är mer inaktiva än äldre män. Fysisk inaktivitet utgör en oberoende riskfaktor för höftfraktur för både kvinnor och män. Frånvaron av vikt-bärande muskelträning ger ökad risk för höftfraktur (Evidensgrad 1).

Låg vikt och BMI

Kvinnor med låg vikt och lågt BMI löper ökad risk för osteoporos och fraktur (Evidensgrad 1). Dessutom synes viktnedgång och viktpendling utgöra riskfaktorer för fraktur (Evidensgrad 2). Även hos män synes låg kroppsvikt, lång kroppslängd, lågt BMI samt viktpendling utgöra riskfaktorer för höftfraktur (Evidensgrad 3).

Kortisonbehandling

Behandling i tablettform med en daglig dos motsvarande minst 5 mg prednisolon minskar bentätheten och ökar frakturrisken. En dos av 7,5 mg prednisolon per dag, under en längre tid, fördubblar risken för höftfraktur och nära tredubblar risken för kotfraktur (Evidensgrad 1).

Inhalationssteroider för behandling av astma i låga och måttliga doser under en längre tid ger ingen ökad risk för osteoporos och fraktur (Evidensgrad 2).

Låg bentäthet

Låg bentäthet är en stark riskfaktor för framtida frakturer i både handled, överarm, kotor och höft. Riskökningen varierar mellan studierna. Vid en sammanvägning med ålder och andra riskfaktorer accentueras betydelsen av bentätheten. Bentäthet är en kontinuerlig variabel och risken för fraktur ökar med allt lägre bentäthet hos både män och kvinnor (Evidensgrad 1).

Fallbenägenhet

Frakturer i höft- och handled orsakas oftast av ett fall i samma plan. För höftfraktur har fall åt sidan betydelse. En fjärdedel av personer över 65 års ålder har fallit minst en gång under det gångna året. För personer 80–84 år var siffran cirka 40 procent. Faktorer som visats öka risken för fraktur genom fall är stor kroppsvajighet, låg muskelstyrka, nedsatt rörlighet, urininkontinens hos de äldsta, medicinering som minskar medvetandegraden och nedsatt syn. Ökad falltendens är en entydig riskfaktor för fraktur hos äldre (Evidensgrad 1).

Tobaksrökning

Tobaksrökning påverkar omsättningen i skelettet både indirekt via vissa hormonsystem men också genom direkt toxisk effekt på benvävnaden. Bentätheten är lägre hos rökare och före detta rökare. Det gäller både kvinnor och män (Evidensgrad 1). Risken för höftfraktur hos rökande kvinnor är upp till tre gånger högre än hos icke-rökare. Den högsta risken ses hos lågviktiga kvinnor. Även rökande män löper ökad risk för höftfraktur (Evidensgrad 1). Risken minskar vid rökstopp men en viss riskökning kvarstår.

Alkoholkonsumtion

Risken för höftfraktur stiger hos både män och kvinnor med ökande intag av alkohol. Män som är högkonsumenter av alkohol löper mer än fem gånger så stor risk för höftfraktur som nykterister. Hos kvinnor med hög alkoholkonsumtion ses en 40-procentig ökning av risken för höftfraktur (Evidensgrad 2). Den ökade risken kan sammanhånga med alkoholistens dåliga näringstillstånd och ökad fallbenägenhet.

Låg solexponering

Med hjälp av Socialstyrelsens patientregister studerades förekomsten av höftfrakturer hos alla individer över 50 år mellan 1987 och 1996. Studien visar att höftfraktur ökar med nordlig breddgrad och uppvisar också en säsongvariation. En orsak kan vara att den låga nordiska solvinkeln leder till låga D-vitamnivåer som ökar risken för osteoporos och höftfraktur. Andra studier stöder de svenska fynden (Evidensgrad 2).

Nedsatt syn

Hos personer 75 år och äldre, ingår nedsatt syn som oberoende riskfaktor för fall och fraktur. Kvinnor med en medelålder på 80 år med nedsatt syn har en fem-faldigt ökad risk för höftfraktur. Nedsatt syn är en viktig riskfaktor för fallolyckor som leder till höftfraktur hos både kvinnor och män (Evidensgrad 2).

Metoder för att bestämma benmassa och förutsäga frakturrisik

De mätmetoder som är tillräckligt vetenskapligt utvärderade och bedöms i detta avsnitt är DXA, QCT och QUL. Som framgår i inledningen definieras osteoporos enligt WHO som bentäthet som ligger minst 2,5 standardavvikelse under medelvärdet för en ung, frisk könsmatchad population. Ett lågt mätvärde i en del av skelettet är tillräckligt för att ställa diagnosen osteoporos. Om flera delar av skelettet mäts ökar sannolikheten för att kunna ställa diagnosen.

Vilka prestanda har olika metoder för att mäta bentäthet?

I Tabell 3 jämförs olika metoder för att mäta bentäthet.

Tabell 3 Jämförelse mellan de vanligaste metoderna för att bestämma bentäthet.

Metod	Kroppsdelen	Undersökningstid (min)	Noggrannhet %	Precision %	Fördelar	Nackdelar
DXA (DEXA)	Helkropp Ländrygg Höft Häl	3–10 per kroppsdel	3–9	0,5–3	Relativt sett högre precision Låg stråldos Många kroppsdelar inklusive centralt skelett	Mätt i gram per yta, storleksberoende Relativt högt pris Påverkas av artros och kärlförkalkningar
Ultraljud	Häl (Finger, handled, knäskål)	5	* (20)	1,5–6	Ingen joniserande strålning Lågt pris Mobil utrustning	Ej validerad mot hållfasthet eller askvikt
QCT	Kotor Handled	5–30	5–15	2–6	Ger sann täthet Hög upplösning Beskriver skillnad mellan trabekulärt och kortikalt ben	Hög stråldos Högt pris Stort fel beträffande noggrannhet och precision

*Ultraljudsmätning gäller ljudhastighet respektive ultraljudsattenuering i ben. Därför är noggrannhet gentemot bentäthet inte relevant. Om en viss ljudhastighet mäts med en viss noggrannhet ger detta inte någon uppfattning om hur exakt den givna bentätheten indirekt har uppskattats.

Det finns ingen undersökningsmetod och inget mätställe som är optimalt för att bestämma frakturrisken i alla skelettets delar. Mätning av bentätheten i höften är bäst för att förutsäga risken för en höftfraktur. Mätning i kotorna är bäst för att förutsäga kotfraktur. Jämförelsen av de olika mätmetoderna – DXA, ultraljud och datortomografi – är mer osäker. Denna osäkerhet beror inte bara på metoderna utan också på biologiska variationer; bentätheten minskar på vintern men är oförändrad eller ökar på sommaren.

Hur väl kan bentäthetsmätning förutsäga frakturrisik?

Resultaten sammanfattas i Tabell 4.

Tabell 4 Relativ risk för fraktur vid T-score -1 SD hos kvinnor efter menopaus.

Mätställe	Typ av fraktur			
	Underarm	Höft	Kota	Alla
Handled	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Höft	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)	1,6 (1,4–1,8)
Ländrygg	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)
Hälben	1,6 (1,4–1,8)	2,0 (1,5–2,7)	2,4 (1,8–3,2)	1,5 (1,3–1,8)
Alla	1,6 (1,5–1,7)*	2,0 (1,7–2,4)*	2,1 (1,9–2,3)*	1,5 (1,4–1,6)*
Hälben, mätt med ultraljud		2,2 (1,8–2,7)	1,8 (1,5–2,2)	1,5 (1,4–1,7)

*Konfidensintervallet är lika med det minsta individuella konfidensintervallet för varje mätställe

Den absoluta 10-årsrisken för höftfraktur hos män och kvinnor med osteoporos i olika åldrar, (T-score $-2,5$ SD) jämfört med absolut fraktur-risk hos jämnåriga visas i Tabell 5.

Tabell 5 Frakturrisik vid osteoporos i olika åldrar. Absolut 10-årsrisk för fraktur hos kvinnor och män med T-score $-2,5$ SD jämfört med absolut frakturrisik hos jämnåriga angivet i procent.

	Kvinnor			Män		
	Relativ risk för höftfraktur vs befolkningen	Absolut risk för höftfraktur	Absolut risk för höft-, handleds-, kot-, axelfraktur	Relativ risk för höftfraktur vs befolkningen	Absolut risk för höftfraktur	Absolut risk för höft-, handleds-, kot-, axelfraktur
60 år	1,9	4,4	16,2	3,1	3,8	9,5
70 år	1,2	8,6	22,8	2,5	8,4	13,1
80 år	0,74	11,3	25,6	1,8	13,0	18,7

Den relativa risken (RR) för frakturer är hög bland 60-åriga kvinnor och män med osteoporos, jämfört med jämnåriga. Hos 80-åringar med T-score $-2,5$ SD finns däremot ingen sådan skillnad i risken för frakturer. För den absoluta risken gäller motsatsen, dvs yngre med hög relativ risk har trots detta lägre absolut risk än 80-åringar.

Finns i dag evidens för att rekommendera en viss mätmetod?

Det har visat sig att värden på bentäthet från olika metoder inte är jämförbara. Precisionen är begränsad och korrelationerna mellan mätvärden från olika metoder låga. Därför behövs omfattande utvärderingar för att fastställa en standard för att jämföra olika mätvärden och mätställen i syfte att förutsäga frakturrisken. Samma problem finns också när det gäller val av mätställe för att bedöma behandling av osteoporos. Generellt gäller att nästan alla läkemedelsstudier har utförts med DXA av höft och/eller ländrygg.

Undersökning av höften med DXA ställer stora krav på noggrannhet, men ger trots det bättre möjlighet att förutse alla typer av frakturer än undersökning av ländryggen (Evidensgrad 2). DXA-undersökning av höften förutsäger bäst höftfraktur och undersökning av ländryggen bäst kotfraktur (Evidensgrad 1).

DXA-mätning av häl förekommer i ett fåtal studier med olika apparatur. Det finns studier av äldre hälmätare där man visat att fraktur kan förutsägas. Nya DXA-apparater är under utveckling. Överensstämmelse med DXA av höft och rygg är begränsad och det saknas ännu longitudinella studier för att säkerställa hur väl de nya mätarna kan förutsäga frakturrisik.

Bland kvinnor över 65–70 år ger ultraljudsundersökning av hälen ungefär samma säkerhet i förutsägelser om risken för höft- och kotfrakturer som DXA av höften eller ryggen (Evidensgrad 2). För kvinnor under 65 år är det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende ultraljudsundersökning av hälen för att förutsäga frakturer. Ultraljudsundersökning av fingrarna, handleden och knäskålen har inte visat sig vara bättre än undersökning av hälen, som därför rekommenderas av alternativa ultraljudsundersökningar (Evidensgrad 3). Kvantitativ datortomografi av centrala delar av skelettet är en forskningsmetod, eftersom den ger hög stråldos och har låg noggrannhet (Evidensgrad 1).

Finns vetenskapliga belegg för att screening är befogad och kostnadseffektiv?

Målet med screening är att minska antalet personer som insjuknar och dör i förtid genom att upptäcka och behandla en sjukdom innan den ger symtom eller har gett obotliga skador. Vid osteoporos är det frakturer

som ska förebyggas. Osteoporos är en av flera riskfaktorer för fraktur, men inte definitionsmässigt ett förstadium. Därför kan screening med mätning av bentäthet inte jämföras med t ex mammografiscreening. En bättre jämförelse är med kolesterolmätning eller mätning av blodtrycket för att upptäcka risk för hjärt- och kärlsjukdomar.

Screening med mätning av bentäthet för att upptäcka osteoporos kan analyseras med hjälp av WHO:s kravlista. En sådan analys visar att det blir ett klart nej på frågan om allmän screening med mätning av bentäthet ska införas för att förebygga frakturer. Det viktigaste skälet är att det handlar om en riskfaktor, inte om en tidig diagnos av en sjukdom. Dessutom råder oklarhet om undersökningsmetoderna. Det finns inga randomiserade, kontrollerade studier som jämför utfallet i en screenad grupp och i en icke screenad. Kostnadseffektiviteten är inte bedömd.

Det finns sålunda inget vetenskapligt underlag för att använda mätning av bentäthet som en screeningmetod för friska, medelålders personer. Däremot har mätning av bentäthet en entydig roll i utredning av enskilda individer med flera riskfaktorer och för att förutsäga deras frakturrisik (Evidensgrad 1).

Biokemiska och genetiska markörer för benomsättning

Vid omsättning av moget ben, så kallad remodelering, frisätts flera olika ämnen som kan tjäna som markörer för benomsättning. Dessa markörer cirkulerar i blodet och utsöndras i urinen där de kan analyseras. Det finns förhoppningar om att dessa ämnen ska kunna användas för att identifiera personer med ökad risk för frakturer, för att underlätta diagnostiken och för att förutsäga effekten av osteoporosbehandling. När det gäller den genetiska bakgrunden till osteoporos pågår forskning.

De biokemiska markörerna är ett forskningsinstrument och har för närvarande ingen plats i rutinsjukvården. Även genetiska markörer för bentäthet befinner sig fortfarande på forskningsstadiet och kan ej användas kliniskt.

Fysisk aktivitet

Den totala fysiska aktiviteten är hur mycket en person rör sig på väg till och från arbetet, under arbetet, i hemmet och under fritidssysselsättningar. En av anledningarna till att förekomsten av osteoporos har ökat kan vara förändrad livsstil med minskad fysisk aktivitet.

Mekanisk belastning som medför ökade krav på en skelettdel leder till att nytt ben bildas i den delen. För liten belastning i någon del av skelettet leder i stället till att ben bryts ner och att benmassan minskar. Biomekaniska krafter och muskulaturen har betydelse för hur benvävnaden utformas. Störst effekt på benbildningen har troligen kraftig, snabb och varierad belastning. Kontinuerlig vikt bärande stimulans anses ha störst betydelse för att bevara benmassan.

Vid värdering av den fysiska aktivitetens effekt på hälsan och benmassan måste man ta hänsyn till flera faktorer som kan påverka resultaten. Personer som är fysiskt aktiva kan skilja sig från andra också i andra avseenden. Människor med god hälsa, god muskelkraft och bra matvanor är troligen mer fysiskt aktiva än andra. Därför är det viktigt att värdera den population som studeras, liksom hur träningen är uppbyggd och registrerad och hur effektmåtten är valda i förhållande till populationen och den fysiska aktiviteten. I de flesta fall har benmassa eller bentäthet använts som effektmått. I enstaka studier rapporteras frakturfrekvens. Alla typer av fysisk aktivitet förekommer: regelbunden gångträning, aerobics, jogging, hopp, styrketräning, tyngdlyftning, träning med vikter, skolgymnastik, cykling och simning. För idrottare förekommer även annan aktivitet.

Kan fysisk aktivitet öka/bibehålla benmassan och/eller minska förlusten av benmassa och påverka frakturfrekvens?

Hos både flickor och pojkar har fysisk aktivitet under minst 30 minuter och minst 2–3 gånger i veckan en positiv effekt på bentätheten, framför allt i lårbenet och i ländryggen. Den normala ökningen av benmassan är störst åren kring puberteten. Effekten av ökad fysisk aktivitet är, enligt några studier, störst före puberteten, men enligt andra omkring puberteten eller strax efter att den startat. Effekten kvarstår sannolikt i ung vuxen ålder (Evidensgrad 2). Hos friska kvinnor före menopaus (20–50 år) är effekter av träning på bentätheten mer osäker (Evidensgrad 3).

Hos kvinnor efter menopaus (50–65 år) har bentätheten i höft, ländrygg, underarm och hül samt frakturforekomst studerats. Det finns måttligt starka bevis för att träning ökar bentätheten (Evidensgrad 2). Bevisen för att träning kan förebygga frakturer är svagare (Evidensgrad 3).

Hos kvinnor som är äldre än 65 år har bentätheten i olika delar av skelettet studerats, liksom frakturforekomst och generell fysisk prestationsförmåga, inklusive styrka och välbefinnande. Studierna har gett motstridande resultat om vilken effekt fysisk träning har på bentätheten. En studie rapporterar minskad risk för höftfraktur. En generellt ökad fysisk prestationsförmåga har dock visats. (Evidensgrad 3)

Studier av män är få och underlaget för bristfälligt för att kunna värdera effekten av fysisk aktivitet.

Av idrottsutövare har roddare, tennisspelare, cyklister och löpare studerats. Alla studier är små och andra orsaker till skillnader än träning kan inte uteslutas. Sammantaget finner man en ökad benmassa mätt i de delar av skelettet som har utsatts för stor belastning (Evidensgrad 3).

Vilken form av fysisk aktivitet kan ha inverkan på benmassan?

De interventioner som gett positivt resultat hos barn och tonåringar har utgjorts av vikt bärande övningar som hopp, aerobisk träning, viktlyftning och skolgymnastik (Evidensgrad 2).

Även hos kvinnor efter menopaus har olika former av vikt bärande träning såsom gångträning, aerobisk träning, uthållighets- och styrketräning störst effekt på bentätheten (Evidensgrad 2).

För vilka åldersgrupper har fysisk aktivitet betydelse?

Som framgått i avsnittet om riskfaktorer är fysisk inaktivitet en betydande riskfaktor för utveckling av osteoporos och fraktur. Fysisk aktivitet är därför betydelsefull i alla åldersgrupper. Speciellt viktig är aktiviteten i barn- och tonåren då uppbyggnaden av den maximala benmassan sker. Det föreligger även måttligt starka bevis för att fysisk träning hos kvinnor efter menopaus förebygger förlust av benmassa och förhindrar frakturer. Även hos kvinnor över 65 år är fysisk aktivitet av värde framför allt för att den ger allmänt förbättrad fysisk prestationsförmåga.

Har fysisk aktivitet effekt hos personer med etablerad osteoporos?

De få studier som genomförts visar att fysisk träning ger ett ökat välbefinnande, men inga säkra effekter på fall och frakturfrekvens hos patienter med osteoporos.

Ger fysisk aktivitet olika effekter för män och kvinnor?

De flesta studier är utförda på kvinnor. Bland barn och tonåringar ser man samma positiva effekter hos pojkar och flickor (Evidensgrad 2). Ett fåtal studier på vuxna män finner ingen effekt av fysisk aktivitet på benskörhet, men en möjlig effekt i form av minskad risk för kotkompression efter lång tids träning.

Kost

Matvanor kan precis som andra livsstilsfaktorer ha samband med benskörheten och risken för frakturer till följd av benskörhet. Kosten har betydelse både därför att det är viktigt med tillräcklig tillförsel av energi och näring och därför att felaktiga matvanor kan orsaka brist på vitaminer och mineraler. Näringsbrist är vanlig bland sjuka äldre. I en svensk studie fann man att 28 procent av de patienter som lades in på en geriatrisk klinik var undernärda. Samma sak gällde för 38 procent av patienter med höftfraktur och 8 procent av strokepatienter.

Har det totala kostintaget betydelse för benmassan och för frakturrisken?

Det krävs ett visst intag av energi och näring för att protein inte ska förbrännas till energi och för att tillförseln av andra näringsämnen ska bli tillräckligt stor. Personer med låg vikt har en annorlunda hormonbalans och lägre halt av viktiga tillväxtfaktorer. En mager person har också en tunn polstring vid fallolyckor. Undernäring och låg vikt ökar risken för osteoporos och frakturer orsakade av benskörheten (Evidensgrad 2).

Vilka beståndsdelar i maten kan ha speciell betydelse för benmassan och för frakturrisken?

Protein behövs för den ständigt pågående ombyggnaden av benvävnaden och är viktigt för den maximala benmassan. Därför har protein speciell betydelse under prepuberteten och puberteten. Det finns dock inga entydiga forskningsresultat om vilken effekt kostens proteininnehåll har på benförlust och frakturer till följd av osteoporos (Evidensgrad 3).

De vitaminer som har studerats i samband med osteoporos är A, C, D och K. Högt innehåll av vitamin A i maten har samband med minskad bentäthet i lårbenshalsen och ökad risk för höftfrakturer både hos män och kvinnor (Evidensgrad 2).

Vitamin K behövs i normal mängd för att kroppen ska bilda tillräckligt mycket av proteinet osteokalcin (binder kalcium och finns i benvävnad). Exakt vilken betydelse brist på vitamin K har för benvävnaden är inte känt. Högt innehåll eller högt intag av vitamin K i maten har samband med minskad risk för höftfrakturer (Evidensgrad 2).

Vitamin C har betydelse för att bildningen av kollagen i skelettet ska fungera normalt. Rapporterna om vilken effekt tillskott av vitamin C har på risken för höftfrakturer är motstridiga.

Vitamin D är nödvändigt för att tillräcklig mängd kalcium ska tas upp från tarmen och för att mineralet ska kunna lagras in i skelettet. Bland äldre och sjuka personer är risken för brist på vitamin D stor. Det saknas studier som speciellt studerar sambandet D-vitamin i kosten och benskörhet.

Kalcium. Skelettet innehåller 99 procent av kroppens kalcium. Det är kalciumsalter som gör skelettet hållfast. De frisätts från skelettet om intaget i kosten inte täcker det dagliga behovet. Det finns studier som tyder på att ökat intag av kalcium, främst från mjölkprodukter, ökar bentätheten hos barn och tonåringar. Ökat kalciumintag tiden före menopausen tycks ha betydelse. Dessa positiva effekter kan dock vara en följd av allmänt bra näringstillstånd. (Evidensgrad 2)

Det finns inte tillräcklig dokumentation för att visa en generell samvariation mellan kalciumintag i kosten och bentätheten eller osteoporosrelaterade frakturer. Det kan föreligga en effekt av intag av kalcium (mer än 1 500 mg/dag) och bentäthet hos kvinnor efter menopaus (Evidensgrad 3). Dokumentationen om sambandet mellan kostens innehåll av kalcium och frakturrisken är otillräcklig. Andra mineraler i kosten är otillräckligt studerade.

Vilken betydelse har kosten för uppbyggnad av benmassan under uppväxtåren?

De studier som analyserat kostens betydelse under barn- och uppväxtåren talar entydigt för att goda matvanor med tillräckligt innehåll av protein, kalcium i form av mjölkprodukter och de nödvändiga vitaminerna är av betydelse för uppbyggnaden av den maximala benmassan (Evidensgrad 2).

Har kosten någon betydelse i behandlingen av personer med låg bentäthet?

En randomiserad kontrollerad studie visar att sex månaders protein-tillskott till patienter med osteoporos och nyligen genomgången höftfraktur gav avplanande benmineralförlust och färre nya kotfrakturer (Evidensgrad 2). Ytterligare studier behövs.

Läkemedelsbehandling

I behandlingen med läkemedel mot osteoporos används kalcium, vitamin D och tre typer av medel som hämmar nedbrytningen av benvävnaden. De tre är medelstarka östrogenpreparat, selektiva östrogenreceptormodulatorer (SERM) och bisfosfonater. I andra länder finns också medel som stimulerar benbildningen, exempelvis parathormon (PTH), som inom kort väntas bli godkänt för användning i Sverige.

I de flesta studier av behandling med dessa läkemedel har deras effekt på bentätheten eller på biokemiska markörer studerats. I denna rapport prioriteras studier som gällt det viktigaste effektmåttet, nämligen risken för framtida frakturer. De flesta studier är gjorda på medelålders och äldre kvinnor och bara enstaka på män. Det finns också några studier på män och kvinnor med osteoporos som orsakats av kortison. De flesta studier har pågått i högst tre år. I enstaka studier har man undersökt säkerhet och tolerans i upp till sju år.

Kalcium och vitamin D

Det finns inga entydiga bevis för att behandling med enbart kalcium eller enbart vitamin D minskar risken för osteoporosfrakturer. Det kan tänkas att behandling i utvalda grupper med hög risk för kalcium- och/eller D-vitaminbrist skulle kunna ge ett mer positivt resultat.

Kombinationen kalcium och D-vitamin minskar risken för höftfraktur och andra frakturer, kotkompression undantagen, bland äldre kvinnor (Evidensgrad 1).

Behandling med 1- α -hydroxylerade D-vitaminpreparat kan möjligen minska risken för kotfrakturer hos kvinnor efter menopaus (Evidensgrad 3).

Kalcium i kombination med olika typer av D-vitaminpreparat motverkar nedgång i bentäthet hos kortisonbehandlade män och kvinnor (Evidensgrad 1).

Östrogen

I de tidigare SBU-rapporterna om östrogenbehandling var slutsatsen att det finns evidens för att medelstarka östrogenpreparat kan förebygga benförlust (Evidensgrad 1) och minska antalet frakturer (Evidensgrad 2). Sedan rapporterna skrevs har några studier tillkommit, framför allt den primärpreventiva Womens Health Initiative (WHI). En delstudie visade att kombinationen östrogen och progesteron minskade risken för såväl höftfrakturer som andra frakturer. Delstudien bröts i förtid pga ökad förekomst av bröstcancer och hjärt-kärlsjukdomar. Således finns god evidens för frakturreduktion (Evidensgrad 1). Behandlingens användbarhet begränsas dock av de oönskade effekterna. Det saknas kontrollerade studier av fraktureffekt vid östrogenbehandling av kvinnor med hög risk för osteoporosfrakturer.

SERM

En stor studie har visat minskad risk för kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos (Evidensgrad 1). För övriga frakturer saknas data.

Bisfosfonater

I Sverige finns i dag tre bisfosfonatpreparat registrerade för behandling av osteoporos: alendronat, etidronat och risedronat. För alendronat och risedronat finns ett flertal stora studier av kvinnor med osteoporos. De visar alla minskad förekomst av frakturer. Den bästa effekten gällde kotfrakturer samt alla perifera frakturer (Evidensgrad 1), även en signifikant minskning av risken för höftfraktur hos äldre kvinnor med osteoporos (Evidensgrad 2). Enstaka studier talar för att läkemedlen även har en

förebyggande effekt på benmassa och kotkompressioner hos män (Evidensgrad 3). Risedronat förebygger förlust av benmassa hos kortisonbehandlade patienter (Evidensgrad 2). Underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten på frakturrisik hos kortisonbehandlade patienter.

Parathormon (PTH) – ej godkänt preparat

Dagliga injektioner av PTH subkutant (under huden) har gett positiva effekter på skelettet. En stor studie har rapporterat minskad risk för kotfrakturer hos osteoporotiska äldre kvinnor med minst en tidigare kotfraktur. Studien avbröts i förtid pga oklarheter i djurstudier. PTH ökar bentätheten i rygg och höft hos äldre kvinnor med postmenopausal osteoporos och minskar risken för kotfrakturer (Evidensgrad 1).

Hälsoekonomiska aspekter på osteoporos och frakturförebyggande behandling

Gemensamt för alla hälsoekonomiska beräkningar är att modeller använts för att beräkna olika behandlingars kostnadseffektivitet. Osteoporosbehandling påverkar sjukdomsrisker under långa tidsperioder, vilket motiverar användning av modeller. Osäkerhet i studierna vad gäller kostnader och effekter gör att slutsatserna om olika behandlingars kostnadseffektivitet bör tolkas med försiktighet. Framtida hälsoekonomiska bedömningar förutsätter bättre kunskap om olika behandlingars effekt på risker, dödlighet, livskvalitet och kostnader i olika åldrar och riskgrupper.

Östrogen

Inga säkra slutsatser kan dras angående hormonbehandlingens kostnadseffektivitet vid förebyggande frakturbehandling av kvinnor utan symtom.

Bisfosfonater

Kliniska studier har visat att bisfosfonater skyddar mot fraktur bland äldre kvinnor med osteoporos. Hälsoekonomiska studier tyder på att behandling med bisfosfonater av äldre kvinnor med en ökad frakturrisik är kostnadseffektiv. För att kunna bedöma detta med större säkerhet krävs fler studier som analyserar effekten av behandling på frakturrisiken i dessa patientgrupper under och även efter avslutad behandling.

Kalcium+D-vitamin

Studier av behandlingen med kalcium och vitamin D har visat minskad förekomst av frakturer hos äldre kvinnor med osteoporos. Eftersom kostnaden är måttlig är behandling av äldre kvinnor med kalcium/vitamin D kostnadseffektiv.

Smärta och smärtbehandling

Ingenting tyder på att osteoporos i sig orsakar akut smärta eller kronisk värk. Symtomen uppkommer efter akuta frakturer eller som sviter efter tidigare inträffade frakturer. Många patienter med osteoporos kan också ha andra ryggsproblem, exempelvis degenerativa förändringar som kan orsaka ryggsmärta utan att kotkompression föreligger. I högre åldrar är både osteoporos med kotfrakturer och degenerativa förändringar vanliga, men förekomsten varierar i olika populationer. Granskningen av litteraturen fokuseras på kotkompressioner och ryggvärk. Fraktursmärta och följd tillstånd efter perifera frakturer berörs inte då de är av ortopedisk karaktär.

Orsakar kotkompressioner ryggsmärta?

Smärtan vid kotfraktur är mest uttalad när frakturen inträffat och veckorna närmast därefter. En kotfraktur som påvisas på röntgen kan ha inträffat mycket lång tid före undersökningen eftersom röntgen inte kan skilja på färsk och gamla frakturer. Ju fler kotkompressioner som påvisas desto större sannolikhet för att patienten har eller har haft ryggsmärtor (Evidensgrad 1). Kotkompression är inte en vanlig orsak till ryggont bland yngre, friska personer. Bland äldre kvinnor och kortisonbehandlade patienter är ryggvärk ofta orsakad av kotkompressioner (Evidensgrad 2).

Ger läkemedel mot osteoporos smärtlindring?

De två typer av läkemedel som studerats är kalcitonin och bisfosfonater. Kalcitonin har en smärtlindrande effekt som är bättre än placebo och lätta smärtstillande medel (t ex paracetamol) vid akuta kotfrakturer (Evidensgrad 2). Men det finns inte vetenskapligt underlag för att kalcitonin ger effektivare smärtlindring vid kotfrakturer än konventionella smärtstillande preparat (som NSAID, kodein, dextropropoxifen, opiatanalgetika). Det finns inga bevis för att bisfosfonater minskar smärtan.

Är ortopedkirurgisk lokalbehandling med vertebro- och kyfoplastik effektivt mot ryggsmärta vid osteoporos?

Teknikerna har prövats sedan mitten av 1990-talet och de innebär att bencement injiceras i kotkroppen. Vid vertebroplastik och kyfoplastik injiceras bencement för att lindra smärta och stabilisera kotan. Vid kyfoplastik expanderas först den komprimerade kotkroppen för att helt eller delvis återställa kotans höjd. Endast nyligen inträffade kotfrakturer kan komma ifråga, eftersom frakturläkning sker inom två månader och försvårar ingreppet. Ett flertal publicerade fallrapporter talar för att vertebroplastik/kyfoplastik ger en snabb och effektiv smärtlindring till utvalda patienter med färska kotfrakturer (Evidensgrad 3). Det är ännu inte visat i randomiserade kontrollerade studier att denna invasiva behandling har bättre effekt än konventionell smärtbehandling och inte heller om den är effektiv och säker vid långtidsuppföljning i oselekerade patientgrupper.

Korsett- och stödbehandling

Korsetter används vid olika typer av ryggsjukdomar. Det finns otillräckligt underlag för att bedöma när behandling med korsett eller annan ryggstödjande utrustning är användbar och om de ger effektiv smärtlindring vid akuta eller kroniska ryggsmärtor förorsakade av kotfrakturer.

Sjukgymnastik

Enstaka välgjorda studier talar för att sjukgymnastik med träning av muskelstyrka och balans hos kvinnor med färska kotfrakturer ger gynnsamma effekter i form av minskad smärtupplevelse, minskad användning av smärtstillande medel och förbättrad livskvalitet (Evidensgrad 3).

Fall och fallprevention

Fallolyckor är vanliga och ökar i absoluta tal, framför allt därför att antalet äldre ökar. Under ett år faller cirka 30 procent av de personer som är över 65 år. Två tredjedelar av personer i särskilt boende faller under ett år, hälften av dem mer än en gång. Flera faktorer kan vara för sig eller i kombination med varandra orsaka fall. Det kan vara åldersförändringar i balanssystemet, led- och muskelproblem, synproblem, yrsel, allmän svaghet, undernäring, medicinering och olycksfallsrisker inom och utom hemmet. Alla fall leder inte till fraktur men risken ökar om den som faller har osteoporos.

Det finns flera studier av olika träningsprogram för att förbättra balansen. Sammantaget föreligger måttligt vetenskapligt stöd för att promenader och aerobisk träning ger förbättrad balans, syreupptagningsförmåga, styrka samt ökad livskvalitet (Evidensgrad 2). Individuellt anpassad träning av muskelstyrka och balans har visat sig minska antalet fall (Evidensgrad 2). Även åtgärder för att minska riskerna i hemmiljön kan resultera i minskat antal fall (Evidensgrad 2). Det är dock svårare att minska antalet fall med insatta åtgärder bland personer med inskränkt kognitiv förmåga (Evidensgrad 3). Det saknas bevis för att insatser för att förebygga fall minskar antalet frakturer.

Höftskydd

En höftfraktur orsakas ofta av ett fall i sidled mot övre delen av lårbenet. Tanken med höftskydd är att minska kraften av fallet just mot detta område. Skyddet består vanligen av en byxa med fasta eller löstagbara plastskal över höften och verkar därför endast lokalt över lårbenets övre del. Äldre som bor i egen bostad eller på institution har studerats. Höftskydd förefaller minska risken för höftfraktur efter fall hos äldre som lever i särskilt boende eller på institution (Evidensgrad 2). Ett problem är följsamheten. I en studie där det inte var någon skillnad i frakturfrekvens bland dem som erhöll höftskydd och kontrollgruppen var följsamheten ett problem. Deltagarna använde inte skydden nattetid och fallet inträffade när de steg upp ur sängen. Användning av höftskydd kräver motivation inte bara av den enskilda individen utan också av personalen.

Studier av höftskydd tyder på att de kan skydda mot frakturer i vissa selekterade äldre patientgrupper i särskilt boende med hög risk. I dessa grupper kan höftskydd vara kostnadseffektiva. För att säkrare kunna bedöma kostnadseffektiviteten krävs det fler studier som belyser kostnader och effekter i olika åldrar och boendeformer.

Rehabilitering efter osteoporosfraktur

Målet med rehabiliteringen är att återställa individen till sin tidigare funktionsnivå. Tidigare funktionsnivå och boendeform har ofta större betydelse för utfallet av rehabiliteringen än själva skadan. De som drabbas av fragilitetsfrakturer är ofta äldre kvinnor med flera pågående sjukdomar, nedsatt näringstillstånd, minskad förmåga att klara aktiviteter i det dagliga livet, nedsatt gångförmåga och ett begränsat socialt kontaktnät.

Höftfraktur

Rehabilitering i geriatrisk, ortopedisk eller multidisciplinär vård är likvärdig med avseende på resultatmått som dödlighet, institutionsboende och funktion (Evidensgrad 1).

Olika typer av intensiva träningsinsatser av sjukgymnast och arbetsterapeut, exempelvis mer frekvent träning, specifika metoder för träning av gångförmåga eller neuromuskulär stimulering, förkortar inte rehabiliteringsfasen och förbättrar inte utfallet vid träning av *kognitivt intakta* patienter (Evidensgrad 2).

De flesta studier har dock uteslutit patienter med nedsatt kognitiv funktion. Några få studier talar för att dessa patienter kan ha nytta av mer intensiv rehabilitering (Evidensgrad 3). Kunskap om patienter med grav kognitiv störning saknas.

Tidig mobilisering och utskrivning till hemmet med rehabilitering i primärvården för patienter som bedöms ha tillräckliga funktioner för att klara detta är sedan länge svensk praxis. Med ett *korrekt urval av patienter* och tillräckliga resurser i primärvården ger denna behandling lika bra resultat som rehabilitering i slutenvård (Evidensgrad 1).

Då en hög andel av de patienter som inkommer med höftfraktur är undernärda kan rehabiliteringsfasen förkortas genom tillskott av energirik kost och extra proteiner. Dödligheten påverkas dock inte. (Evidensgrad 2)

Diagnosen osteoporos finns sällan med varken vid in- eller utskrivning av patienter med höftfraktur. Få patienter får adekvat behandling med läkemedel eller andra åtgärder för att förhindra nya frakturer (Evidensgrad 2).

Handledsfaktur

Intensiv träning under ledning av sjukgymnast eller fysikalisk behandling exempelvis med ultraljud ger inte förkortad rehabiliteringsfas eller bättre utfall än tidig rörelseträning på egen hand efter instruktion (Evidensgrad 2).

Kotfraktur

Träning med hjälp av sjukgymnast kan resultera i mindre smärta, mindre användning av smärtstillande medel och bättre livskvalitet hos patienter med nytillkomna frakturer (Evidensgrad 3). Fortsatt träning har betydelse för att förebygga nya frakturer och minska smärta (Evidensgrad 3).

Livskvalitet vid osteoporos och frakturer

Livskvalitet är ett viktigare mått på välbefinnande hos patienter med osteoporos och frakturer än bentäthetsvärde eller antal frakturer. Livskvaliteten har studerats med allmänna test och med test som är specifika för osteoporospatienter. Sambandet mellan osteoporosjukdom och livskvalitet är inte entydigt.

Ger osteoporos utan frakturer nedsatt livskvalitet?

Osteoporos i sig utan frakturer synes ej ge försämrad funktion eller nedsatt livskvalitet (Evidensgrad 3).

Ger höftfrakturer och kotfrakturer varaktigt nedsatt livskvalitet?

Höftfraktur leder till långvarigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet hos en avsevärd andel av de drabbade (Evidensgrad 1). Uttalade och flerfaldiga kotfrakturer försämrar livskvaliteten hos kvinnor efter menopaus (Evidensgrad 1). Mäns situation är bristfälligt studerad. Men de studier som finns pekar i samma riktning som hos kvinnor (Evidensgrad 3). Det är oklart om enstaka måttliga kotdeformiteter som påvisats med röntgen sänker livskvaliteten (Evidensgrad 3).

Etiska och sociala aspekter – prioriteringar

Prioritering inom vården ska enligt beslut av riksdagen grundas på en etisk plattform bestående av tre principer: människovärdesprincipen, behovsprincipen och kostnadseffektivitetsprincipen. Vården ska också följa beslutet om fyra prioriteringsgrupper. Dessutom ska alla åtgärder inom vården grundas på de fyra principerna: att göra gott, att inte skada, att respektera autonomi och att vara rättvis.

De sjukdomstillstånd som orsakas av osteoporos, frakturerna i samband med lågenergitrauma, hör alla till prioritetsgrupp I. Till samma grupp hör vård av personer med nedsatt autonomi – bland osteoporospatienterna

alla äldre med demenssjukdomar. Ett stort antal patienter behöver rehabilitering sedan de fått vård för den akuta frakturen och hör då till prioritetsgrupp II. Även primärprevention, som är en viktig del av det förebyggande arbetet inom osteoporosområdet, hör till prioritetsgrupp II.

Det finns inga vetenskapliga bevis för att screeningprogram för osteoporos riktade mot hela befolkningsgrupper är av värde. Därför är det inte heller etiskt befogat.

Behandling av patienter med osteoporos synes ske enligt vedertagna etiska principer. Undantaget är den underbehandling som sannolikt sker av patienter med genomgångna frakturer. Rehabiliteringen bedöms på samma sätt ur etisk synpunkt. Tveksamhet föreligger dock beträffande höftfrakturpatienter med måttlig till svår kognitiv störning.

Vid alla typer av fragilitetsfrakturer är den sociala rehabiliteringen nödvändig som ett komplement till smärtlindring, den fysikaliska färdighetsträningen och åtgärder att förebygga nya frakturer.

Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Kerstin Hagenfeldt
(ordförande)

Christer Johansson

Olof Johnell

Östen Ljunggren

Margareta Möller

Berit Mørland

Kerstin Nilsson

Hans Ringertz

Lars-Erik Strender

Maria Säaf

Ivar Sønbo Kristiansen

Niklas Zethraeus

Från SBU:

Viveka Alton

(projektsamordnare)

Susanne Eksell

(projektassistent)

Lars-Åke Marké

(hälsoekonom)

Vetenskapliga granskare

Mats Palmér

Karin Ringsberg

Olle Svensson

1. Inledning

I västerlandet har människans levnadsförhållanden ändrats dramatiskt under de senaste 200 åren. Från att ha varit kroppsarbetare redan från unga år med många timmars vistelse utomhus och högt födointag har flertalet nu fysiskt lågbelastade yrken, ofta inomhus, och därmed även ett lägre födointag. Människans fysiologi är däremot väsentligen oförändrad sedan flera tusen år och anpassad efter en jägarsamlarkultur. Vid långvarig påfrestning (stress) t ex svält och långa förflyttningar prioriteras näringsförsörjning till hjärna och muskler medan fettdepåer och benstomme bryts ned. Vid långvarig stress minskar också bildningen av könshormonerna och fortplantningen försvåras. Vid påtvingad fysisk inaktivitet försvagas muskulaturen och skelettet. Aktiviteter med exposition för faror i den yttre miljön ökar å andra sidan risken för skador och fraktur. I vårt moderna samhälle är påfrestningarna av andra slag men kroppens svar på stressorer och inaktivitet är oförändrade. Förbättrad näring, infektionsbehandling och mödravård har sedan slutet av 1800-talet lett till att medellivslängden i Sverige ökat från cirka 50 år till 82 år för kvinnor. Kvinnor lever numera cirka en tredjedel av sitt liv efter menopausen. I högre åldrar förlorar vi kroppsmassa och blir även tunnare i skelettet.

Vad är osteoporos?

Osteoporos (benskörhet) är ett tillstånd med minskad benvävnad och förändringar i benvävnadens struktur, vilket leder till en minskad hållfasthet och orsakar en ökad frakturrisik [1]. Osteoporos är vanligt som en del av det biologiska åldrandet men drabbar inte alla lika mycket.

Man brukar tala om två former av osteoporos:

Primär osteoporos, som orsakas av det naturliga åldrandet, menopaus och livsstilsfaktorer som kost, motion, rökning och alkohol

Sekundär osteoporos, som orsakas av vissa sjukdomar eller läkemedelsbehandling

Bland äldre är en större andel av osteoporosproblematiken förklarad av normalt åldrande och allmän sjuklighet. Bland yngre personer och bland män utgör sekundär osteoporos en större andel och måste alltid efterforskas.

Definition av osteoporos

Diagnostik av osteoporos behövs för att bedöma frakturrisik och utforma prevention och behandling. För att kunna diagnostisera osteoporos har bentäthetsmätare utvecklats. Bentätheten kan uttryckas som T-score-värde dvs antalet standardavvikelser (SD) från medelvärdet i en ung frisk population av samma kön. En expertgrupp tillsatt av WHO har föreslagit nedanstående definition av osteoporos med ledning av bentäthetsmätning [9]:

Normal bentäthet: Mätvärdet ligger högst 1 standardavvikelse under medelvärdet för unga vuxna i samma population

Minskad bentäthet (osteopeni): Mätvärdet ligger mellan 1 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population

Osteoporos: Mätvärdet ligger mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population

Manifest osteoporos: Mätvärdet ligger mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för unga vuxna i samma population och patienten har minst en fraktur orsakad av lågenergivåld.

Bentäthet

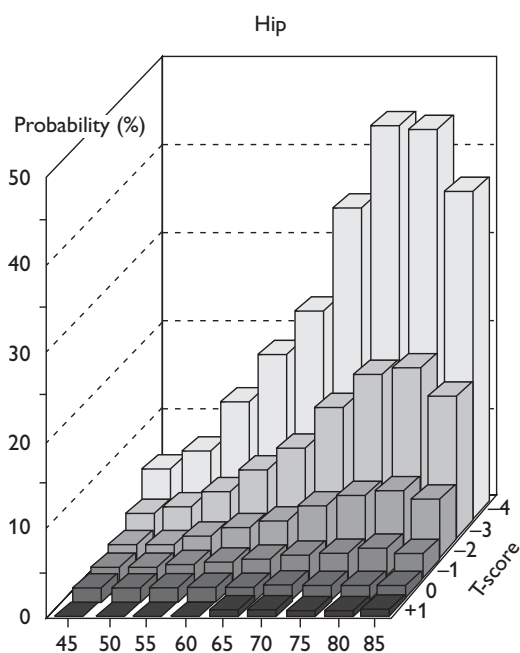
	T-score-värde
Normal	
Osteopeni	-1 SD
Osteoporos	-2,5 SD

Figur 1.1 Osteoporoskriterierna.

En adekvat vald referenspopulation är nödvändig för att inte feltolka bentäthetsmätningarna. De diagnostiska gränserna för män, yngre personer, personer med viss typ av långvarig läkemedelsbehandling och olika etniska grupper är inte entydigt stadfästa. Likaså kan olika tekniker för bentäthet, ha olika diagnosgränser.

Mätidiagnosen är inte heller en gräns för behandlingsrekommendation. Indikationen för fortsatt utredning och behandling görs efter en sammanvägning av kliniska riskfaktorer och bentäthetsresultaten.

Den relativa frakturrisken beskrivs av bentäthetsvärdet men den absoluta frakturrisken beror till stor del på åldern hos den undersökta personen [4]. Se Figur 1.2.



Figur 1.2 Den absoluta 10-årsrisken för höftfraktur bland svenska kvinnor från 45–85 år med bentäthetsvärden mellan T-score +1 och –4. Källa: JA Kanis och medarbetare [4].

Detta innebär att t ex en 50-årig kvinna med T-score -4 har en absolut höftfrakturrisik på 7 procent, medan en 80-årig kvinna med samma T-score har en absolut höftfrakturrisik på 44 procent. Hos den 80-åriga kvinnan ökar den absoluta risiken för höftfraktur från 3 procent vid T-score -1 till 44 procent vid T-score -4 .

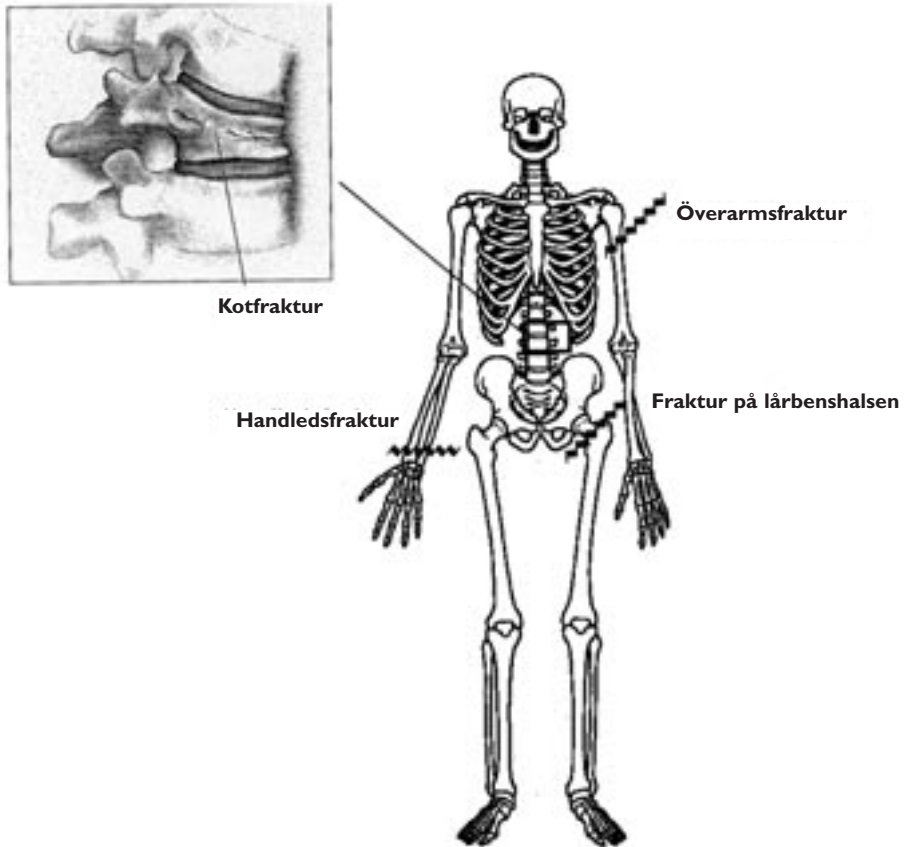
I det internationella klassifikationssystemet för sjukdomar, ICD-10, finns tre diagnosnummer för osteoporos M80, osteoporos med fraktur, M81, osteoporos utan fraktur och M82, osteoporos orsakad av specifika sjukdomar.

Konsekvenser av osteoporos

Osteoporos är ett vanligt tillstånd i Sverige. En tredjedel av alla svenska kvinnor i åldern 70–79 år beräknas ha osteoporos vid bentäthetsmätning av höften. Konsekvenserna av osteoporos är frakturer som kan inträffa redan efter obetydlig eller lindrig påfrestning (lågenergi-trauma). Frakturer inträffar när det förtunnade skelettets hållfasthet inte motsvarar kravet vid mekaniska påfrestningar.

Osteoporos ger inga besvär innan frakturer inträffat. Lidandet för den enskilda individen och kostnaderna för samhället orsakas av frakturerna. Osteoporosrelaterade frakturer kan drabba de flesta kroppsdelar men vanliga frakturer är handleds-, överarms-, kotkropps- och höftfraktur (Figur 1.3). Vid en fallolycka kan patienterna drabbas av flera frakturer och under livets gång kan samma individ ha råkat ut för flera fraktur-tillfällen vilka tillsammans kan påverka funktionsförmågan.

Konsekvenserna av osteoporosrelaterade frakturer varierar. En handledsfraktur kräver oftast inte inläggning på sjukhus och läker hos många utan restproblem inom några månader medan en höftfraktur alltid kräver sluten sjukhusvård och kan orsaka bestående funktionsnedsättning hos en avsevärd andel av de drabbade.



Figur 1.3 Vanliga benskörhetsfrakturer.

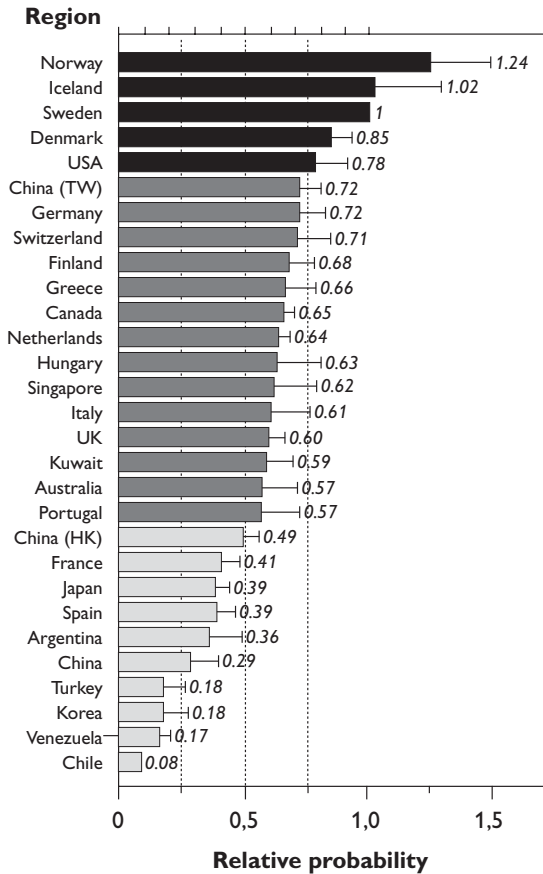
Vissa osteoporosrelaterade frakturer, exempelvis kotfrakturer och revbensfrakturer, kan vara spontana eller orsakas av minimala påfrestningar medan andra frakturer, exempelvis handledsfakturer och höftfrakturer, nästan alltid inträffar efter en påfrestning, ofta en fallolycka. Orsaken till fallet kan i sin tur vara beroende av faktorer inom individen exempelvis dålig balans och liten muskulatur eller riskfaktorer i den yttre miljön inom eller utom hemmet. För att förebygga osteoporosrelaterade frakturer är det därför angeläget att motverka både osteoporos och fallolyckor.

Epidemiologi

I Sverige inträffar varje år omkring 70 000 frakturer som har samband med osteoporos. Cirka 18 000 är höftfrakturer. Risken för en svensk 50-årig kvinna att drabbas av höftfraktur under återstående levnad är i genomsnitt 23 procent, kotfraktur 15 procent, handledsfraktur 22 procent och överarmsfraktur 13 procent [5]. För män är livstidsrisken för höftfraktur 11 procent, kotfraktur 9 procent, handledsfraktur 5 procent och överarmsfraktur 4 procent. Livstidsrisken för en medellålders svensk kvinna att drabbas av en eller flera osteoporosfrakturer är cirka 50 procent medan risken för män är cirka 25 procent.

Under de senaste decennierna har antalet höftfrakturer ökat, framför allt därför att fler blir äldre. År 1988 inträffade 18 417 höftfrakturer och 1999, 19 715, en ökning med 7 procent. En så kallad ålderstandardisering, som tar hänsyn till att frakturer är vanligare i högre åldrar, visar att incidensen (det årliga antalet fall per invånare) i stället har minskat med 5 procent bland kvinnor, men ökat lika mycket hos män (Epidemiologiskt Center, Socialstyrelsen).

Frakturrisken varierar i olika delar av världen. Risken för höftfraktur varierar kraftigt i olika länder [3] (se Figur 1.4). Livstidsrisken för höftfraktur bland kvinnor i 50-årsåldern är 1 procent i Turkiet och cirka 25 procent i Sverige. Dessa olika risktal förklaras inte enbart av de olika ländernas förväntade livslängd. I Frankrike är medellivslängden lika hög som i Sverige men höftfrakturrisken avsevärt lägre.



Figur 1.4 10-årsrisken för höftfraktur bland kvinnor i Sverige jämfört med andra länder. Risken i Sverige är satt till 1. Norge har risken 1,24 dvs 24 procent högre risk än Sverige. Övriga länder (utom Island) har lägre risktal. Källa: Kanis JA och medarbetare [3].

Den årliga incidensen av höftfrakturer i Sverige är högst bland 14 EU-länder enligt en rapport utgiven av IOF [2]. I Sverige var incidensen för höftfraktur cirka 20 per 10 000 invånare medan 5 av de 14 EU-länderna rapporterade en incidens som var mindre än hälften av den svenska. Inom de 14 EU-länderna har antalet höftfrakturer ökat med 25 procent de senaste fyra åren och de direkta sjukvårdskostnaderna har på tre år

ökat cirka 10 procent. Denna ökning sammanhänger både med det ökande antalet äldre i befolkningen och att den ålderskorrigerade risken för fraktur ökat. Internationella studier talar för att de direkta kostnaderna för höftfrakturer uppgår till 0,5–0,9 procent av de direkta sjukvårdskostnaderna. I Sverige är motsvarande andel, exklusive vård på sjukhem och särskilt boende, cirka 1,1 procent. De direkta sjukvårdskostnaderna i Sverige för de osteoporosrelaterade frakturerna beräknas till 2–3 miljarder kronor årligen. Dessa kostnader är av samma storleksordning som de direkta sjukvårdskostnaderna för exempelvis diabetes mellitus.

Exakt hur stor andel av frakturerna vid olika åldrar som beror på osteoporos är inte helt klarlagt. I olika studier har man använt olika beräkningar för detta, expertpaneler, bedömning av skademekanismer eller genom mätning av bentäthet i grupper av frakturpatienter.

Enligt svenska slutenvårdsdata för år 2001 från Socialstyrelsens Epidemiologiska centrum var 76–78 procent av höftfrakturerna bland kvinnor och män över 65 år orsakade av lågenergitrauma enligt angivna W-koder i ICD-10 (3 procent oklassificerade). Med lågenergitrauma menas fall i samma plan, vilket innebär att kraftigare våld eller fall från större höjder således är uteslutna.

Bland individer yngre än 54 år orsakades 28 procent av höftfrakturerna hos män och 43 procent hos kvinnorna av lågenergitrauma.

Olika beräkningsmetoder kan ha flera felkällor men sannolikt är flertalet frakturer efter lindrig påfrestning i högre åldrar osteoporosrelaterade.

Skelettets fysiologi

Skelettet byggs upp av två typer av benvävnad, kompakt, kortikalt ben, som är ett yttre skal kring alla bendelar och utgör strukturen mitt på de långa rörbenen och i det inre av skelettet finns benvävnad uppbyggd av tunna balkar, trabekulärt ben. Andelen kortikalt och trabekulärt ben varierar kraftigt i olika delar. I rörbenens mitt finns endast en mindre mängd trabekulärt ben medan andelen i kotkropparna är cirka 75 procent. Båda typerna av benvävnad har betydelse för skelettets hållfasthet. Trabekulärt ben innehåller mer benceller och har en snabbare ämnesomsättning än den kompakta kortikala benvävnaden.

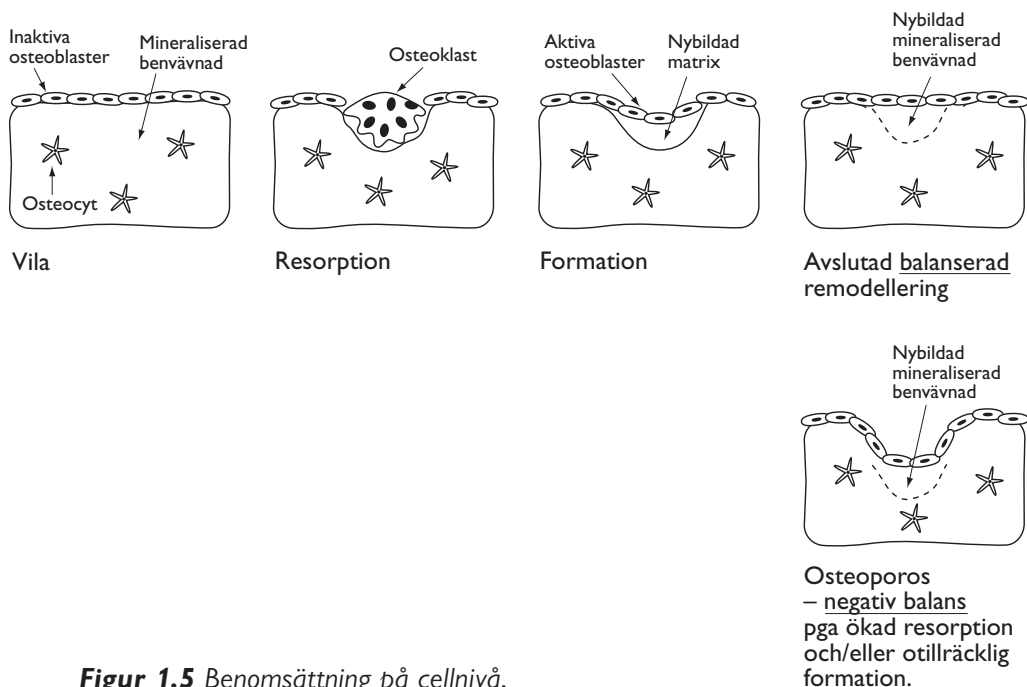
Skelettet består av en grundsubstans av proteiner, kollagen, som blir hård och hållfast genom att mineraliseras, huvudsakligen genom inlagring av kalciumfosfatsalter, kalciumhydroxyapatit. Ett antal spårämnen lagras dessutom in i den normala benvävnaden liksom ett antal lokala signalsubstanser. Betydelsen av dessa är i dag inte helt kända.

Under uppväxtåren byggs skelettet upp, modelleras, längden ökar och får kraftigare dimensioner. Efter att tillväxten avslutats fortsätter under hela livet en omsättning och remodelering, för anpassning till mekanisk belastning, reparation av småskador och frisättning av kalcium, om tillförseln av kalcium varit för låg. För att denna omsättning ska förlöpa normalt behövs tillräcklig näring, mekanisk belastning och normal hormonbildning.

Benvävnaden innehåller två slags celler, dels de benbyggande osteoblasterna, som står för all nybildning av benvävnad och även styr mineraliseringen och dels de bennedbrytande osteoklasterna. All fysiologisk benbyggnad föregås av att benvävnad bryts ned, resorberas, med hjälp av enzymer och saltsyra som frisätts från osteoklasterna. När benresorptionen avslutats vandrar osteoblastcellerna ned i området och bildar ny grundsubstans som därefter mineraliseras. Se Figur 1.5.

I yngre år är denna benomsättning i balans och skelettet bibehålls. Vid menopaus, när kvinnornas östrogenbildning har minskat i äggstockarna, ökar benomsättningen med en dominans av de bennedbrytande cellerna. I högre åldrar tillkommer dessutom sviktande bildning av de uppbyggande hormonerna (tillväxthormon, androgena hormoner), försämrad D-vitaminbildning i njurarna, minskad fysisk aktivitet och sämre näringsintag. Detta leder till förlust av benvävnad och troligen sämre kvalitet på benvävnaden hos de äldsta.

Mekanisk belastning av skelettet leder till ett ”osteogent” svar som innebär att mer ben bildas där den mekaniska belastningen leder till ökade krav, medan för lite belastning av ett område leder till att ben bryts ned och förtvinar. Denna process har varit känd sedan länge och utgör något av ett fundament för hur vi kan anpassa skelettet efter mekaniska behov [6]. Kopplingen mellan mekanisk belastning och ett cellbiologiskt svar i skelettet är ofullständigt känd. Man vet att mekanisk belastning leder till ökad aktivitet i de benbildande osteoblastcellerna och att det huvud-



Figur 1.5 Benomsättning på cellnivå.

sakligen är korta episoder av repeterande belastning som är mest effektivt [7,8]. Belastningen bör således helst utformas som stötar i olika riktningar för att ge mest effekt på benbildningen.

Nya metoder ska nyttjas kostnadseffektivt

De senaste åren har det kommit nya metoder att diagnostisera osteoporos. Flera läkemedel för att behandla osteoporos och förebygga frakturer har godkänts. Mekaniska skydd för att mildra skadan vid fallolyckor har börjat säljas. Allt detta medför fördelar men också kostnader och ibland nackdelar för individerna. Det är därför angeläget att granska bevisen för de olika åtgärdernas effektivitet när de används i olika patient- eller befolkningsgrupper. Målsättningen med denna rapport har varit att göra en bred genomgång av det vetenskapliga underlaget för att förebygga osteoporos och frakturer, identifiera individer med ökad risk för osteoporos och frakturer, diagnostisera och behandla osteoporos samt bedöma de hälsoekonomiska och etiska aspekterna för dessa åtgärder.

Referenser

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94(6):646-50.
2. Osteoporosis in the European Community; A call for action. An audit of policy development. Prepared by the International Osteoporosis Federation (IOF) in partnership with WHO and others; 1998.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17(7):1237-44.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989-95.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000;11(8):669-74.
6. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985;37:411-7.
7. Srinivasan S, Weimer DA. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res* 2002;17:1613-1620.
8. Turner CH, Robling AG, Duncan RL, Burr DB. Do bone cells behave like a neuronal network? *Calcif Tissue Int* 2002;70(6):435-42.
9. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical report series, Geneva; 1994.

2. Metodik

Uppdraget har varit att systematiskt och kritiskt granska den vetenskapliga litteraturen avseende effekten av olika diagnostiska åtgärder och behandlingsåtgärder som används vid osteoporos och för att förebygga fraktur. I uppdraget har också ingått att granska de olika metodernas hälsoekonomiska, etiska och sociala följder.

Projektgrupp, projektplan

Arbetet inleddes med att en projektgrupp tillsattes med representanter från de specialiteter som har osteoporos inom sitt ansvarsområde, nämligen internmedicin, endokrinologi, gynekologi, ortopedi, radiologi, geriatrik, allmänmedicin, sjukgymnastik och omvårdnad. Dessutom ingick hälsoekonomer och en representant från den norska organisationen för medicinsk utvärdering.

Projektgruppen började med att utarbeta en projektplan, i vilken följande övergripande kliniska frågeställningar formulerades:

- Hur stort är problemet med osteoporosrelaterade frakturer respektive osteoporos?
- Vilka speciella riskgrupper finns för osteoporos respektive de olika osteoporosrelaterade frakturerna?
- Vilka diagnostiska metoder bör användas för att påvisa osteoporos respektive prediktera osteoporosrelaterade frakturer och när ska de användas?
- Vilka preventionsmetoder (primära, sekundära, tertiära) finns mot osteoporos respektive olika osteoporosrelaterade frakturer och när ska de användas?
- Hur ska osteoporos behandlas, kontrolleras och monitoreras samt hur länge?

- Hur bör uppföljning inklusive smärtbehandling av patienter med osteoporosrelaterade frakturer ske?
- Vilka är samhällets kostnader för de osteoporosrelaterade frakturerna? Vilka är kostnads–nyttö–effekten av diagnostik, prevention och behandling?

Dessa frågeställningar resulterade i att följande ämnesområden fastställdes för utvärdering i projektet: diagnostiska metoder, riskfaktorer, läkemedelsbehandling, fysisk aktivitet, kost, omvårdnad/fallprevention, rehabilitering efter fraktur, höftskydd, smärtbehandling och livskvalitet, hälsoekonomi samt etik. De olika områdena fördelades mellan projektmedlemmarna och kom att utgöra kapitelindelning i rapporten.

Granskningsformulär

Litteraturgranskningen utgör det viktigaste hjälpmedlet för att sammanfatta kunskapsläget, och därför utarbetades särskilda granskningsformulär, ett för diagnostiska studier och ett för förebyggande- och behandlingsstudier (se Appendix 1 Granskningsmallar).

Inklusionskriterier

Kriterier för att ta med eller utesluta studier fastställdes för de olika områden som skulle granskas. De kriterier som ställdes upp för studiernas uppläggning, resultatmått, uppföljningstid, populationsstorlek och tidsperioder varierar mellan de olika ämnesområdena, framför allt pga tillgången på studier, och redovisas mer i detalj i respektive kapitel.

Resultatmått

Kliniska viktiga mått på olika åtgärders nytta är, inom området osteoporos, att förhindra fraktur, smärtlindring, livskvalitet och funktionsförmåga. Det primära effektmåttet som ligger till grund för urval av studier vid läkemedelsbehandling är huvudsakligen fraktur. I flertalet publicerade studier om diagnostik, kost, fysisk aktivitet och riskfaktorer har de sekundära effektmåtten (surrogatmått), bentäthet (BMD) och benmassa (BMC) använts.

Studiedesign

De krav som ställs på studiernas uppläggning (studiedesign) är beroende av vilken frågeställning som ska besvaras. För studier avseende läkemedelsbehandling har vanligtvis en randomiserad och kontrollerad studiedesign krävts, samt i förekommande fall systematiska litteraturoversikter eller metaanalyser. Observationsstudier har accepterats avseende riskfaktorer, diagnostik, kost, fysisk aktivitet, rehabilitering, balansträning och fallprevention.

Litteratursökning

Litteratursökningen inleddes med att undersöka tillgången på systematiska översikter och metaanalyser för de olika frågeställningarna. Dessa sökningar gjordes i Cochrane-bibliotekets databaser. Därefter gjordes sökningar i Medline och andra databaser, om så ansågs befogat. En mer detaljerad beskrivning av vilka databaser, tidsperioder samt söktermer som använts ges i respektive kapitel samt i Appendix 5 Sökstrategier. Förutom databassökningar granskades referenslistor i relevanta arbeten. Projektmedlemmarna bevakade sina egna intresseområden genom tidsskrifter och forskningskontakter. Svenska avhandlingar, som berör ämnesområdet har införskaffats och studerats. Opublicerat material samt kongressrapporter har inte sökts.

Litteraturgranskning

Abstrakt, som togs fram vid databassökningen, granskades för respektive ämnesområde av två ansvariga personer, med avsikt att bestämma vilka arbeten, som skulle gå vidare för granskning av hela dokumentet. Ämnesrelevans samt fastställda inklusionskriterier var här vägledande i beslutet om ett arbete skulle leda till beställning av dokumentet i fulltext.

Därefter vidtog granskning av hela dokumentet med hjälp av granskningsformulären. Dessa fungerade som en checklista för att kvalitetsgradera dokumentet. En första kvalitetsvärdering gjordes genom att ange 0, 1, 2, 3, där 0 är sämst och 3 är bäst. Formulären användes även för extrahering av data, som sedan tabellerades. Avsikten med granskningen är således

att sammanställa data baserade på kritisk läsning och granskning av de vetenskapliga studierna.

Studierna åsattes ett bevisvärde enligt följande:

Högt bevisvärde

Tillräckligt stor studie, lämplig studietyp, väl genomförd och analyserad. Kan vara en stor randomiserad kontrollerad studie (RCT) när det gäller utvärdering av behandlingsform. För övriga områden: Uppfyller väl på förhand uppställda kriterier.

Medelhögt bevisvärde

Behandlingseffekter: Kan vara stora studier med kontroller från andra geografiska områden, matchade grupper eller liknande. För övriga områden: Uppfyller delvis på förhand uppställda kriterier.

Lågt bevisvärde

Ska inte ligga som enda grund för slutsatser, t ex studier med selekterade kontroller (retrospektiv jämförelse mellan patientgrupper som fått respektive inte fått en viss behandling), stort bortfall eller andra osäkerheter. För övriga områden: Uppfyller dåligt på förhand uppställda kriterier.

Studierna vägdes samman inom respektive delområden och evidensstyrkan (evidensgrad) angavs enligt följande:

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.

Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller en systematisk översikt av högt bevisvärde.

Följande undantag kan förekomma:

- enstaka mycket stor RCT (med smalt konfidensintervall) utförd på ett stort antal centra
- ”allt eller inget”-studier som visar en dramatisk och odiskutabel effekt.

Evidensstyrka 2 – Måttligt starkt vetenskapligt underlag.

En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde och entydiga resultat.

Följande undantag kan förekomma:

- väl upplagda kohortstudier eller fall–kontrollstudier med entydiga resultat
- ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde med entydiga resultat.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.

Minst två studier med medelhögt bevisvärde och entydigt resultat.

Följande undantag kan förekomma:

- väl upplagda kohortstudier eller fall–kontrollstudier med divergerande resultat
- ett flertal RCT med medelhögt eller lågt bevisvärde.

Referenser

1. Britton M. Så graderas en studies vetenskapliga bevisvärde och slutsatsernas styrka. Läkartidningen 2000;97:4414-5.
2. Eliasson M. Från evidens om effekt till kliniska rekommendationer: Allt i ett (som i USA) eller en process (som här)? Läkartidningen 2003;100:20-21.

3. Riskfaktorer

Vilka riskfaktorer bör leda till att patienten ska bentäthetsmätas?

Kan en åtgärd avseende enskilda påverkbara riskfaktorer minska risken för osteoporosfraktur?

Inledning

Riskfaktorer kan indelas i icke påverkbara och påverkbara (se Tabell 3.1). Påverkbara riskfaktorer utgörs av exempelvis tobaksrökning och fysisk inaktivitet medan exempel på ej påverkbara riskfaktorer är kön, ålder och ärftlighet. För kvinnor sker en riskökning för osteoporos vid menopause medan det för männen sker en mindre ökning kontinuerligt med stigande ålder dock ej lika uttalad som hos kvinnorna. Den enda riskfaktor för sekundär osteoporos som har bedömts är effekten av syntetiska glukokortikoider (kortison) på bentäthet och frakturer.

Tabell 3.1 Riskfaktorer.

Icke påverkbara riskfaktorer	Påverkbara riskfaktorer
Hög ålder	Fysisk inaktivitet
Tidigare fraktur	Låg vikt/lågt BMI
Kvinnligt kön	Kortisonbehandling
Menopausålder	Låg bentäthet
Ärftlighet	Fallbenägenhet
Etnicitet	Tobaksrökning
Kroppslängd	Alkoholkonsumtion
	Låg solexponering
	Nedsatt syn

Metod

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i Medline från 1966 i olika omgångar på riskfaktorer generellt och på mer specifika riskfaktorer som rökning, alkohol, vitamin A, vitamin D och solljus, kortison och ärftliga faktorer i kombination med söktermer för osteoporos, bentäthet, fraktur samt med begränsningar avseende studietyp. Ett antal kompletterande sökningar har gjorts i EmBase. En mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier ges i Appendix 5.

Studiedesign, studiepopulation

Det helt övervägande antalet studier inom detta område är av epidemiologisk karaktär. Endast sekundär osteoporos orsakad av kortisonbehandling har studerats med hjälp av randomiserade kontrollerade studier. Vid granskning av artiklarna har, utöver studiestorlek och skandinavisk population, prospektiva studier prioriterats före tvärsnittsstudier och retrospektiva studier.

Resultat

Icke påverkbara riskfaktorer

Hög ålder

Urvalet av litteratur utgörs av fyra studier varav två prospektiva kohortstudier och två tvärsnittsstudier.

I en prospektiv kohortstudie av 827 kvinnor visades att bentätheten minskade progressivt med ökande ålder [60]. I åldersgrupperna 60–69 år, 70–79 år och 80 år och äldre var bentäthetsminskningen (uttryckt i medelvärde och standardavvikelse) i respektive åldersgrupp $-0,6 \pm 0,1$, $-1,1 \pm 0,2$ och $-2,1 \pm 0,6$ procent per år. Graden av bentäthetsförlust ökade således progressivt med stigande ålder hos kvinnorna.

I en tvärsnittsstudie på 823 vita, engelska kvinnor undersöktes riskfaktorer för osteoporos [4]. Bentäthetsmätningar visade att 24 procent av kvinnorna vid 70 års ålder hade osteoporos i endera höft eller rygg i enlighet med WHO-kriterierna.

I en tvärsnittsstudie på 9 704 kvinnor, 65 år eller äldre, fann man att ålder och vikt utgjorde de starkaste prediktorerna för låg bentäthet och att risken för fraktur ökade med stigande ålder efter menopaus [5]. I en prospektiv kohortstudie på 5 814 kvinnor och män med höftfraktur, där bentätheten (g/cm^2) mättes, visade att risken för höftfraktur beroende på ålder och bentäthet är lika för män och kvinnor [15].

I en prospektiv kohortstudie omfattande 200 160 postmenopausala amerikanska kvinnor, som var 50 år och äldre, var den relativa risken för fraktur 1,32 (1,10–1,59) för kvinnor 80 år och äldre jämfört med referensgruppen kvinnor i åldrarna 50–59 år [68]. Den relativa risken är beräknad i en Cox-proportionell hazardmodell (HR) och korrigerad för andra riskfaktorer för fraktur inklusive låg bentäthet (mindre än $-1,0$ SD).

Konklusion

Hög ålder medför ökad risk för låg bentäthet och ökad risk för fraktur hos både män och kvinnor. Evidensgrad 1.

Tidigare fraktur

Fem kohortstudier inkluderades, varav tre prospektiva och två retrospektiva, samt en systematisk litteraturöversikt.

I en prospektiv kohortstudie undersöktes risken att drabbas av höftfraktur hos kvinnor, 60–79 år, som tidigare drabbats av fraktur [51]. Den relativa risken för de som tidigare drabbats av handledsfraktur var 1,9 (1,3–2,6) och för de som drabbats av överarmsfraktur 2,5 (1,3–3,6).

I en prospektiv kohortstudie studerades 348 friska kvinnor 70 år eller äldre [72]. Man fann att tidigare fraktur medförde en ökad risk för höftfraktur, $RR=4,2$ (1,5–11,6) eller övriga osteoporosrelaterade frakturer, $RR=2,9$ (1,5–5,7).

En prospektiv studie omfattade 2 725 kvinnor som utgjorde placebo-grupp i en läkemedelsstudie [53]. Förekomst av ny kotfraktur ett år efter den första kotfrakturen registrerades. Av de 381 kvinnorna som fick en ny kotfraktur fick 19,2 procent (13,6–24,8) en fraktur påföljande år. Detta talar för att risken är påtaglig för ny fraktur inom ett kort tidsintervall.

I en finsk retrospektiv kohortstudie av 12 162 kvinnor fann man att de som haft fraktur i åldern 20–34 år hade en ökad risk att få en ny fraktur i åldern 35–57 år, hazard ratio (HR)=1,9 (1,6–2,3) [35]. Det förelåg en ökad risk för en ny handledsfraktur om man tidigare drabbats av en sådan, HR=3,7 (2,0–6,8).

I en retrospektiv kohortstudie av postmenopausala kvinnor 50–80 år besvarade 29 802 en enkät [31]. Risken att drabbas av en höftfraktur om de tidigare hade drabbats av en fotledsfraktur var, uttryckt med odds ratio OR=1,6 (1,1–2,3) och om de tidigare drabbats av en överarmsfraktur OR=3,5 (2,4–5,0). Risken att drabbas av en kotfraktur om de tidigare hade drabbats av en fotledsfraktur var OR=1,5 (1,1–2,1) och om de tidigare drabbats av en kotfraktur OR=4,5 (3,4–5,9).

I en systematisk översikt fann man att tidigare fraktur såsom handledsfraktur, överarmsfraktur, eller kotfraktur predikterade för höftfraktur och kotfraktur [48]. En sammanställning avseende peri/postmenopausala kvinnor redovisas i Tabell 3.2.

Tabell 3.2 Relativ risk (RR) för fraktur i höft resp kota hos kvinnor med tidigare fraktur i handled, höft, kota resp alla frakturtyper.

Tidigare fraktur	Senare fraktur	
	Höft	Kota
	RR (95% CI)	RR (95%CI)
Handled	1,9 (1,6–2,2)	1,7 (1,4–2,1)
Höft	2,3 (1,5–3,7)	2,5 (1,8–3,5)
Kota	2,3 (2,0–2,8)	4,4 (3,6–5,4)
Fragilitetsfraktur (av alla typer)	2,0 (1,7–2,3)	1,9 (1,3–2,8)

Källa: CM Klotzbuecher och medarbetare [48].

Även hos män medförde tidigare fraktur en cirka dubbelt så stor risk att drabbas av ytterligare fraktur.

Konklusion

För både män och kvinnor utgör en tidigare fraktur en riskfaktor för ny fraktur. Evidensgrad 1.

Kvinnligt kön

Fyra studier inkluderades varav två prospektiva kohortstudier och två tvärsnittsstudier, där bentäthetsskillnad och frakturfrekomst jämfördes mellan män och kvinnor i åldrar mellan 60 och 80 år. Studiestorleken varierade mellan 458 och 13 649 individer.

I en prospektiv kohortstudie mättes bentätheten på 1 080 kvinnor och 709 män, i åldrar mellan 60 till 80 år [63]. Bentätheten vid mätning i höft minskade med 18,9 procent mellan 60 år och 80 år hos kvinnorna medan motsvarande minskning för männen var 10,1 procent.

Frakturfrekomsten registrerades i en tvärsnittsstudie av 5 814 kvinnor och män, 55 år eller äldre. Av alla höftfrakturer inträffade 75 procent hos kvinnorna. Männen uppnådde först fem år senare samma incidensnivå av höftfraktur som kvinnorna [15]. Det innebär t ex att 85-åriga män har samma risk för höftfraktur som 80-åriga kvinnor.

I en prospektiv kohortstudie av ursprungligen 8 600 kvinnor och 5 049 män fann man att kvinnor hade dubbelt så stor risk för höftfraktur som män [64]. Risken för höftfraktur hos både män och kvinnor fördubblades vart femte år mellan 70 och 90 års ålder.

Röntgenundersökningar av ryggen utfördes på ett tvärsnitt av ett randomiserat normalmaterial på 300 kvinnor och 158 män, 85 år gamla i en populationsbaserad prospektiv kohortstudie i Göteborg [41]. Andelen kotfrakturer hos kvinnorna var 25 procent och hos männen 13 procent. Kvinnor med kotfrakturer hade både fler och mer uttalade kotfrakturer än männen.

Konklusion

Mellan 60 och 80 års ålder minskar bentätheten i höften dubbelt så mycket hos kvinnor jämfört med män. Äldre kvinnor har dubbelt så stor frakturrisik som jämnåriga män. Evidensgrad 1.

Menopausålder

Den sista menstruationen, menopausen, inträffar hos svenska kvinnor vid en medelålder på 51 år. Det beror på att äggstockarnas produktion

av östrogen minskar och slutligen upphör. Menopausen brukar definieras som tidig om den inträffar före 45 års ålder.

Tre prospektiva kohortstudier, fyra tvärsnittsstudier och en retrospektiv studie inkluderades.

I en prospektiv norsk studie av 73 premenopausala 47-åriga kvinnor mättes bentätheten i handleden varje år [20]. Studien visade att redan några år före menopaus skedde en diskret nedgång i bentäthet som efter menopaus mer än trefaldigades.

I en annan prospektiv studie av 156 premenopausala kvinnor, som följdes från 48 till 64 års ålder, mättes bentätheten i handleden vartannat år [1]. Studien visade ingen signifikant benförlust före menopaus. Benförlusten var störst i den tidiga postmenopausala perioden. Individer med låg bentäthet före menopaus, vid 48 års ålder, visade också låg bentäthet vid 64 års ålder jämfört med jämnåriga.

Tidig menopaus

I en tvärsnittsstudie undersöktes bentätheten i ländrygg hos 1 667 friska kvinnor, 30–80 år gamla [65]. Kvinnorna delades in i fem grupper baserat på ålder vid menopaus. Det visade sig att ålder vid menopaus var en oberoende prediktor för bentäthet liksom ålder, år sedan menopaus, vikt och längd. Vid samma ålder, 55 år, hade kvinnor med tidig menopaus 15 procent lägre bentäthet än kvinnor med normal menopaus. Efter 60 års ålder hade 66 procent av kvinnorna med tidig menopaus en bentäthet som indikerade för osteoporos jämfört med 18 procent hos kvinnor med normal menopausålder.

I en annan tvärsnittsstudie omfattande 555 kvinnor, 60 till 89 år, varav 391 med naturlig menopaus och 164 med båda äggstockarna och livmoder borttagna, mättes bentätheten i handled, rygg och höft [49]. Kvinnor med tidig menopaus (före 48 år) hade signifikant lägre bentäthet. Ett positivt samband kunde visas mellan bentäthet och antalet år mellan första menstruation och menopaus samt ålder för menopaus.

I en ytterligare tvärsnittsstudie med 1 050 kvinnor, som haft minst en kotfraktur utan känt trauma, mättes bentätheten i handled, rygg och höft [76]. Tjugotvå procent hade menopaus före 45 år och 9 procent

efter 52 års ålder. Höftfraktur inträffade hos 9,4 procent av kvinnorna med tidig menopaus jämfört med 3,3 procent hos kvinnor med normal menopaus. Lägre bentäthet uppmättes hos kvinnorna med tidig menopaus.

I en retrospektiv studie av 735 postmenopausala kvinnor hade 212 haft någon form av fraktur [33]. I åldersgruppen 50–69 år hade kvinnorna med tidig menopaus (den lägsta kvartilgruppen av menopausålder) 50 procent fler frakturer än de med menopaus vid högre ålder (den högsta kvartilen). Detta samband förelåg dock inte för kvinnor över 70 år.

I en longitudinell tvärsnittsstudie studerades 371 kvinnor vid 70 års ålder, 217 av dessa även vid 76 års ålder [40]. Inget samband förelåg i denna åldersgrupp mellan ålder för menarche (första menstruation), menopaus, fertil period och fraktur respektive bentäthet mätt i häl.

En amerikansk prospektiv studie med 9 516 kvinnor över 65 år kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i risken för höftfraktur vare sig kvinnan hade menopaus före eller efter 45 års ålder [12].

Konklusion

Åren efter menopaus sker en signifikant minskning av bentätheten. Evidensgrad 1.

Tidig menopausålder och kort fertil period kan leda till minskad bentäthet och ökad frakturrisik. Inflytandet av dessa riskfaktorer synes avta efter 70 års ålder sannolikt beroende på andra riskfaktorers ökande betydelse. Evidensgrad 2.

Ärftlighet

Sju studier valdes, fyra prospektiva kohortstudier, två tvärsnittsstudier samt en fall–kontrollstudie.

I en prospektiv kohortstudie, omfattande 200 160 kvinnor efter menopaus, inhämtades uppgifter via frågeformulär om osteoporos respektive fraktur (höft, revben, handled, kota efter 45 års ålder) hos modern [68]. Man fann ökad risk för osteoporos om modern drabbats av osteoporos, OR=1,08 (1,01–1,17). Om modern drabbats av fraktur ökade risken, OR=1,16 (1,11–1,22). I en Cox proportional hazardmodell fann man en ökad risk för fraktur om modern drabbats av fraktur, HR=1,27 (1,16–1,40).

I en prospektiv kohortstudie fann man att en kvinna, vars mor haft höftfraktur, har en fördubblad risk, $RR=2,0$ (1,4–2,9) att själv få höftfraktur jämfört med en kvinna vars mor inte haft höftfraktur [12]. Risken var högre om modern haft höftfraktur före 80 års ålder, $RR=2,7$ (1,7–4,4) än efter 80 års ålder, $RR=1,6$ (1,0–2,7).

En prospektiv kohortstudie visade att kvinnor över 65 år hade en ökad risk för höftfraktur om modern, systemen eller brodern haft fraktur [25]. Risken för handledsfraktur var ökad om modern eller fadern haft handledsfraktur. Ärftlighet för höftfraktur medförde ingen ökad risk för handledsfraktur och vice versa. Efter korrigering för bentäthet kvarstod dessa samband väsentligen oförändrade. Ärftlighet förefaller ha betydelse för risken för fraktur men inte generellt utan knuten till frakturtyp.

I en finsk prospektiv kohortstudie omfattande 15 098 tvillingar, 50 år eller äldre, undersöktes frekvensen osteoporosrelaterade frakturer [45]. Man undersökte antal par av samma kön där båda tvillingarna drabbats av fraktur. Man fann hos kvinnor att 9,5 procent (5,3–15,5) av de monozygota paren drabbades av fraktur och av de dizygota 7,9 procent (5,2–11,4). Hos män var motsvarande siffror 9,9 procent (4,4–18,5) respektive 2,3 procent (0,6–5,7). Författarnas slutsats var att genetiska faktorer ej förefaller ha stor betydelse för osteoporosrelaterade fraktur hos äldre finländare.

I en tvärsnittsstudie undersöktes effekten på bentäthet av olika faktorer (konstitutionella, genetiska, livsstil) hos kvinnliga tvillingar, 60–89 år [23]. Man fann att cirka 75 procent av variationen i bentäthet förklaras av genetiska faktorer, efter att man korregerat för övriga faktorer. Genetiska faktorer ansågs således spela en viktig roll.

I en tvärsnittsstudie visades att om modern haft höftfraktur förelåg en viss ökad risk för kotkompression hos män, $OR=1,3$ (1,0–1,8); högre om männen var 65 år eller äldre, $OR=1,5$ (1,0–2,4) [16]. Det förelåg ingen ökad risk för kvinnorna. Om fadern drabbats av höftfraktur förelåg ingen ökad risk för kotkompression hos vare sig kvinnor eller män.

I en svensk fall–kontrollstudie fann man att kvinnor, där ena eller båda föräldrarna drabbats av höft- eller handledsfraktur, hade ökad risk för fraktur, $OR=1,46$ (1,01–2,11) [55].

Konklusion

För kvinnor utgör ärftlighet för osteoporos en riskfaktor för osteoporos. Ärftlighet för osteoporosfraktur, där höftfraktur är mest studerad, medför en måttligt ökad risk för osteoporosfraktur. Evidensgrad 2.

För män föreligger visst stöd för ökad risk för kotkompression om modern haft höftfraktur. Evidensgrad 3.

Tvillingstudier är motsägelsefulla vad avser ärftlighetens betydelse för osteoporos och frakturrisik. Evidensgrad 3.

Etnicitet

Tre studier, en prospektiv kohortstudie och två tvärsnittsstudier har inkluderats.

Inom ramen för The National Osteoporosis Risk Assessment i USA fann man att jämfört med vita kvinnor var risken för osteoporos ökad för asiatiska kvinnor, OR=1,56 (1,32–1,85) och spansk-amerikanska kvinnor, OR=1,31 (1,19–1,44) medan den för kvinnor med afro-amerikanskt ursprung var minskad, OR=0,55 (0,48–0,62) [68]. Dock fann man i samma studie att jämfört med vita kvinnor var risken för fraktur signifikant lägre för asiatiska kvinnor, HR=0,41 (0,21–0,79) respektive för kvinnor med afro-amerikanskt ursprung, HR=0,54 (0,41–0,72) samt väsentligen lika för spansk-amerikanska kvinnor.

Inom ramen för EPIC-studien (Early Postmenopausal Interventional Cohort) jämfördes bentätheten för en rad mätställen mellan 1 367 vita och 162 asiatiska postmenopausala kvinnor [67]. För de flesta mätställen förelåg lägre bentäthet hos de asiatiska kvinnorna. Vid korrigering för kroppslängd, ”lean body mass”, fettmassa och/eller muskelstyrka (quadriceps) reducerades skillnaden i bentäthet.

I en amerikansk studie, Study of Women’s Health Across the Nation, mättes bentätheten i ländrygg och lårbenshals hos cirka 2 300 kvinnor (före och under menopaus, medelålder 46,2 år) [21]. Fyrtionio procent var vita, 28 procent afro-amerikaner, 12 procent japaner och 11 procent kineser. Bentätheten jämfördes mellan de etniska grupperna före och efter korrigering för andra faktorer. Före justering var bentätheten störst hos afro-amerikaner, lägre hos vita och lägst hos kineser och japaner.

Efter justering var bentätheten fortfarande högst hos afro-amerikaner medan det inte förelåg någon skillnad mellan övriga grupper. När man jämförde bentätheten hos kvinnor som vägde mindre än 70 kg fann man ingen skillnad mellan afro-amerikaner, japaner och kineser medan vita låg lägre.

Konklusion

Hos kvinnor föreligger skillnader i bentäthet och frakturfrekvens mellan olika etniska grupper som delvis kan förklaras med skillnader i kropps-konstitution/kroppsmått. Evidensgrad 2.

Lång kroppslängd

Två prospektiva kohortstudier, en fall–kontrollstudie samt en retrospektiv kohortstudie har inkluderats.

Bentätheten mättes hos 433 danska perimenopausala kvinnor och man fann en signifikant positiv korrelation till kroppslängd och kroppsvikt [7]. Vid uppföljning under två år fann man att bentäthetsförlust var signifikant korrelerat till viktnedgång.

I en retrospektiv studie av postmenopausala kvinnor 50–80 år besvarade 29 802 en enkät [30]. Den relativa risken (RR) för höft- respektive kotfraktur var negativt associerad till aktuell BMI, aktuell vikt samt viktökning sedan 25 års ålder. För dessa frakturtyper var RR positivt associerade till aktuell kroppslängd, kroppslängd vid 25 års ålder samt längdminskning sedan 25 års ålder. Kroppslängd vid 25 års ålder var en riskfaktor för alla frakturtyper. Man fann en femfaldig ökning av RR för kotfraktur hos de kvinnor där kroppslängden minskat med mer eller lika med 3 cm jämfört med de som hade oförändrad kroppslängd.

I en studie undersöktes kvinnor över 50 år i Sydeuropa [42]. Man fann att kroppslängd över 149 cm medförde ökad risk för höftfraktur, $RR=1,48-1,57$ för kvintil 2–5, jämfört med kroppslängd 149 cm eller lägre (första kvintilen).

I en norsk studie av kvinnor och män 35–49 år fann man ökad risk för höftfraktur med ökad kroppslängd [57]. Kvinnor längre än 170 cm, jämfört med kvinnor kortare än 155 cm hade en relativ risk, $RR=3,62$

(1,46–8,97). För män visade motsvarande jämförelse (kortare än 155 cm och längre än 170 cm) RR=2,92 (0,94–9,05).

Konklusion

Långa kvinnor löper ökad risk för osteoporos och fraktur.

Evidensgrad 1.

Det finns ett svagt stöd för att lång kroppslängd vid 25 års ålder kan prediktera senare fraktur. Evidensgrad 3.

Påverkbara riskfaktorer

Fysisk inaktivitet

Tre studier inkluderades, varav två prospektiva kohortstudier och en fall–kontrollstudie, där fysisk inaktivitet var en bland flera riskfaktorer som tillsammans med låg bentäthet relaterades till fraktur.

I en prospektiv kohortstudie, där riskfaktorer för höftfraktur studerades hos 9 516 kvinnor med höftfraktur, fann man att individer med låg bentäthet och med ytterligare flertal riskfaktorer som låg fysisk aktivitet hade ökad risk för höftfraktur [12].

I en norsk prospektiv studie med tre års uppföljning av 38 356 individer, där grad av fysisk aktivitet och inaktivitet registrerades, visades att andelen fysiskt inaktiva individer ökade med stigande ålder [24]. Graden av fysisk inaktivitet i gruppen 50–64 år var 8 procent bland männen och 7 procent bland kvinnorna. I gruppen över 85 år var 27 procent bland männen och 45 procent bland kvinnorna fysiskt inaktiva. Fysisk inaktivitet utgjorde en oberoende riskfaktor för höftfraktur hos både kvinnor och män.

En fall–kontrollstudie jämförde 197 individer över 50 år med höftfraktur med 382 individer utan höftfraktur [10]. Studien visade att fysisk inaktivitet var starkt associerat till risk för höftfraktur hos både män och kvinnor. Individer utan viktbärande muskelträning i form av trappgång eller trädgårdsarbete hade dubbelt så hög risk för höftfraktur jämfört med aktiva kontroller. Denna riskökning kvarstår även med hänsyn till BMI, rökning och alkoholintag.

Konklusion

Fysisk inaktivitet är en riskfaktor för både osteoporos och fraktur hos både män och kvinnor. Utebliven fysisk aktivitet och viktbelastning påverkar de vikt bärande delarna av skelettet såsom ryggkotor, höfter och bäcken. Evidensgrad 1.

Låg vikt och lågt BMI

BMI (kroppsmasseindex) är vikten dividerad med längden i kvadrat. Fem prospektiva kohortstudier och två tvärsnittsstudier har inkluderats.

I en studie med 6 958 kvinnor som var 75 år eller äldre fann man att kroppsvikt under 66 kg var den bästa prediktorn för mycket låg bentäthet i höften (T-score $\leq -3,5$) [14].

Hos 433 danska perimenopausala kvinnor mättes bentätheten och man fann en signifikant positiv korrelation till kroppslängd och kroppsvikt [7]. Vid uppföljning under två år fann man att bentäthetsförlust var signifikant korrelerat till vikt nedgång.

I en prospektiv kohortstudie fann man att hastigheten på förlusten av bentäthet ökade med åldern [60]. Smala kvinnor samt de som minskade i vikt fick snabbare förlust av bentäthet.

I en norsk studie följdes 39 000 medelålders män och kvinnor i 12 år [58]. Man fann att vikt pendling var en riskfaktor för höftfraktur. Den relativa risken (RR) för den fjärdedel med högst variation i vikt jämfört med den med lägst variation var för kvinnor 2,07 (1,24–3,46) och för män 2,70 (1,25–5,86). Effekten kvarstod väsentligen oförändrad efter korrigering för BMI och linjär vikt förändring. Hos män fann man ett samband mellan vikt nedgång och risk för höftfraktur.

I en studie undersöktes 8 011 kvinnor 65 år eller äldre [19]. Man fann att avseende kroppsvikt hade den lägsta kvartilen jämfört med den högsta en högre risk för höftfraktur, RR=1,93 (1,34–2,80). Efter justering av bentäthet i lårbenshalsen förelåg dock ej längre någon signifikant ökad risk.

I en studie på 175 svenska kvinnor i åldern 28–74 år undersöktes bentätheten i relation till olika kroppsmått som bl a längd, vikt och BMI [59]. Syftet var att undersöka om man kunde identifiera de kvinnor som ej skulle behöva genomgå screening med bentäthetsmätning pga

mycket låg risk för osteopeni eller osteoporos. Man fann att kvinnor med kroppsvikt över 71 kg hade mycket låg risk för osteopeni jämfört med de som vägde mindre än 64 kg. Författarna drog slutsatsen att studien indikerade att vikt skulle kunna användas för att exkludera postmenopausala kvinnor från screeningprogram.

I en norsk studie av kvinnor och män 35–49 år fann man ökad risk för höftfraktur med ökad kroppslängd [57]. Både för kvinnor och män fann man ett tröskelvärde vid BMI=22 där ett lägre värde medförde ökad risk. Hos män fann man att kroppsvikt över 65 kg medförde minskad risk medan kroppsvikt ej påverkade risken hos kvinnor.

Konklusion

Hos kvinnor utgör låg kroppsvikt, samt lågt BMI riskfaktorer för osteoporos och fraktur. Evidensgrad 1.

Dessutom synes viktnedgång samt viktpendling utgöra riskfaktorer för fraktur. Evidensgrad 2.

Hos män synes låg kroppsvikt och lågt BMI samt viktpendling utgöra riskfaktorer för höftfraktur. Evidensgrad 3.

Kortisonbehandling

Sex studier har inkluderats, varav två RCT, en prospektiv och en retrospektiv kohortstudie, en tvärsnittsstudie samt en metaanalys.

I en metaanalys inkluderades 66 studier av bentäthet och 23 studier av frakturfrekvens vid oral kortisonbehandling [75]. Man fann att vid en daglig dos av högre än 5 mg prednisolon eller motsvarande erhöles en reduktion av bentätheten och en ökad risk för fraktur.

I en retrospektiv kohortstudie inkluderades 244 235 patienter (omkring 60 procent kvinnor) som erhöles oral kortisonbehandling samt lika många kontroller [74]. Hos de som erhöles kortisonbehandling var den relativa risken för icke-kotfraktur 1,33 (1,29–1,38), höftfraktur 1,61 (1,47–1,76), handledsfraktur 1,09 (1,01–1,17) och kotfraktur 2,60 (2,31–2,92). Bland de som erhöles kortisonbehandling förelåg en dosberoende ökning av frakturrisken. Riskbedömningen är baserad på en jämförelse mellan en daglig dos av mindre än 2,5 mg prednisolon och mer än 7,5 mg prednisolon.

I en tvärsnittsstudie undersöktes 312 män, 50 år eller äldre, som hade kronisk obstruktiv lungsjukdom och där frekvensen kotfrakturer studerades i relation till kortisonanvändning [56]. Vid jämförelse med de som aldrig använt kortison fann man hos de som erhöll systemiskt tillförd kortison en ålderskorrigerad oddskvot, OR=2,36 (1,26–4,38) samt hos de som använde inhalerade steroider OR=1,35 (0,77–2,56).

I en annan studie randomiserades 912 patienter (medelålder 52 år) med mild kronisk obstruktiv lungsjukdom till antingen inhalationsbehandling med kortison (800 mikrogram budesonid per dag) eller placebo [43]. Bentätheten mättes regelbundet upp till 36 månader. Man fann ingen signifikant skillnad i bentäthet eller frakturefrekvens mellan grupperna.

I en 3-årig prospektiv kohortstudie undersöktes 109 premenopausala kvinnor, 18–45 år, som pga astma behandlades med kortison (triamcinolon acetonid) i inhalationsform [38]. Man fann en dosrelaterad minskning av bentätheten i höften.

I en randomiserad studie av 374 kvinnliga och manliga patienter (medelålder 35 år) med mild astma undersöktes effekten på bentäthet av kortisonbehandling i inhalationsform [71]. Efter två års uppföljning fann man ingen skillnad i bentäthet mellan de som erhöll kortisonbehandling och de som inte erhöll denna behandling.

Huruvida lokalt applicerade kortisonpreparat med beredningar som salva, kräm och lösning skulle kunna ge ökad risk för osteoporos och fraktur är ej tillfredsställande undersökt.

Konklusion

Hos både kvinnor och män ger en systemisk tillförsel av kortison (minst 5–7,5 mg prednisolon dagligen) under en längre tid en ökad risk för osteoporos och fraktur. Evidensgrad 1.

Kortisonanvändning i inhalationsform i låga eller måttliga doser (motvarande högst 800 mikrogram budesonid dagligen) under en längre tid ger ingen ökad risk för osteoporos och fraktur. Evidensgrad 2.

Låg bentäthet

Sex studier inkluderades varav fem prospektiva kohortstudier och en tvärsnittsstudie. Studiestorleken varierade från 739 till 5 814 män och från 1 105 till 163 979 kvinnor.

En prospektiv kohortstudie med 9 704 kvinnor över 65 år visade att låg bentäthet utgjorde en stark prediktor för handleds- och överarmsfraktur [46]. Gruppen med den lägsta kvintilen bentäthet i handleden jämfördes med den med bentäthet i den högsta kvintilen. Den förra gruppen hade en relativ risk på 4,1 för fraktur i handled och 7,5 för fraktur i överarm.

I en annan prospektiv studie av 9 516 kvinnor över 65 år fann man vid sammanvägning av multipla riskfaktorer att individer med låg bentäthet i hälbenet hade en högre risk för höftfraktur [12].

I en prospektiv kohortstudie följdes incidensen av överarms- och handledsfraktur hos 739 män och 1 105 kvinnor över 60 år under en 7-årsperiod [62]. Bentäthetsmätning utfördes på höften. I en analys fann man att ålder, bentäthet i höft och längdförlust predikterade både överarms- och handledsfraktur. En minskning med 0,1 g/cm² av bentäthet i höft var associerad med en 2,3- respektive 2,4-faldig ökning i förekomst av överarmsfraktur hos män respektive kvinnor. Samma minskning av bentäthet i höft var associerad med en 1,5-faldig ökning av handledsfraktur hos både män och kvinnor.

En tvärsnittsstudie, som utgjorde en del av en populationsbaserad studie av 5 814 män och kvinnor 55 år och äldre, visade att risken för höftfraktur relaterad till ålder och bentäthet var lika för män och kvinnor [15]. Risken för höftfraktur ökade 13 gånger från 60 år till 80 års ålder hos både män och kvinnor.

I en prospektiv multicenterstudie av kohorttyp gjordes bentäthetsmätning på 163 979 amerikanska individer [68]. Man fann att individer med diagnostiserad osteoporos hade fyra gånger så stor risk att få en fraktur jämfört med individer utan osteoporos, RR=4,03 (3,59–4,53).

I en prospektiv kohortstudie av 3 222 kvinnor gjordes bentäthetsmätning och antalet frakturer registrerades [50]. Under en uppföljningstid på 2,4 år inträffade 183 frakturer hos 168 kvinnor. Kvinnor med det lägsta

kvartilvärdet av bentäthet i ländrygg hade 2,9 gånger större risk för fraktur jämfört med de med det högsta kvartilvärdet.

Konklusion

Bentätheten är en kontinuerlig variabel vilket innebär att risken för fraktur ökar med allt lägre bentäthetsvärden hos både män och kvinnor. Evidensgrad 1.

Fallbenägenhet

Urvalet av studier utgjordes av fem tvärsnittsstudier, fyra prospektiva kohortstudier samt en fall-kontrollstudie.

I populationsstudier har man funnit att 27 procent av personer 65 år eller äldre har fallit minst en gång under det gångna året [11]. Motsvarande siffror för personer över 75 år och för personer 84–85 var cirka 40 procent [17,70]. Äldre personer som vistas på en institution faller tre gånger så ofta som de som vistas i hemmet [54].

I en multicenterstudie med både män och kvinnor över 50 år, där 2 816 höftfrakturfall studerades, fann man att 66,5 procent föll inomhus [3].

Risken att 70-åringar eller äldre drabbas av en fraktur vid ett fall har rapporterats vara cirka 3,5 procent, varav omkring hälften drabbades av en höftfraktur [9].

I en prospektiv studie på över 30 000 individer 60 år eller äldre undersöktes vilken betydelse olika riskfaktorer har för prediktion av osteoporosrelaterade frakturer [61]. Bland olika riskfaktorer fann man att individer med den lägsta kvartilen i bentäthet i höft tillsammans med stor kroppssvajighet hade en 8,4 procentig årlig frakturrisik. Studien visade att låg bentäthet, kroppssvajighet och låg muskelstyrka var oberoende och betydande och samverkande prediktorer av frakturincidens.

För män och kvinnor över 65 år som får höftfraktur har framför allt fallriktning och BMI (kroppsmasseindex) visats ha stor betydelse [27].

I en prospektiv studie följdes 7 575 kvinnor, som var 75 år eller äldre, i medeltal 1,9 år [13]. Etthundrafemtiofyra kvinnor fick sin första höftfraktur under perioden, och de hade en högre andel med neuromuskulär dysfunktion, synnedsättning och lägre bentäthet.

I en prospektiv kohortstudie av 1 469 äldre, där prediktorer för fall och fraktur studerades, fann man att nedsatt rörlighet, urininkontinens, medicinerig med smärtstillande läkemedel och epilepsiläkemedel predikterade för upprepade fall och fraktur hos äldre [73]. Frekvensen av återkommande fall var upp till 75 års ålder lika för män och kvinnor.

Konklusion

Ökad falltendens är en entydig riskfaktor för fraktur hos äldre. Evidensgrad 1.

Tobaksrökning

Åtta studier inkluderades varav fem prospektiva kohortstudier, en tvärsnittsstudie, en fall-kontrollstudie och en metaanalys. Studiestorleken varierade från 267 till 18 198 män och från 716 till 20 158 kvinnor.

I en prospektiv kohortstudie, med 709 män och 1 080 kvinnor mellan 60 och 80 år, mättes bentätheten i höft och ländrygg [63]. Tobaksrökning var associerad med 5–8 procent lägre bentäthet i både höft och ländrygg hos både män och kvinnor.

I en tvärsnittsstudie utfördes bentäthetsmätning på 448 män och 684 kvinnor mellan 68 och 98 år [47]. Bland kvinnor som hade östrogenbehandlats var bentätheten lägre hos rökare och före detta rökare jämfört med icke-rökare. Hos män hade rökare och före detta rökare lägre bentäthet än icke-rökare. Manliga rökare som slutat för mindre än tio år sedan hade lägre bentäthet än de som slutat röka för mer än tio år sedan.

Som del i en amerikansk prospektiv studie har riskfaktorer för höftfrakturer studerats hos 8 600 postmenopausala kvinnor och 5 049 män [64]. Rökande kvinnor hade ökad risk för höftfraktur, RR=1,83 (1,31–2,57) liksom rökande män, RR=2,23 (1,04–4,80) jämfört med icke-rökare. Risken för före detta rökare och icke-rökare var dock densamma.

I en prospektiv kohortstudie från Norge med 18 198 män och 20 158 kvinnor, 50 år eller äldre, studerades sambandet mellan tobaksrökning och risken för höftfraktur med hänsyn tagen till kroppsmasseindex (BMI) och fysisk inaktivitet [24]. Resultaten visade att rökande kvinnor med BMI på 25 kg/m² hade en relativ risk att få höftfraktur på RR=1,5 (1,0–2,4) jämfört med icke-rökare. Bland de magra, rökande kvinnorna

med BMI på 20 kg/m² var risken för höftfraktur större, RR=3,0 (1,8–5,0).

I en dansk prospektiv kohortstudie av 13 393 kvinnor och 17 379 män studerades sambandet mellan tobaksrökning och risk för höftfraktur [37]. Resultatet visade att kvinnor, som rökte hade en relativ risk (RR) på 1,36 (1,12–1,65) för höftfraktur och rökande män RR=1,59 (1,04–2,43). Rökstopp minskade risken för höftfraktur hos män efter fem år, medan den skadliga effekten av rökning tycks kvarstå längre hos före detta kvinnliga rökare.

I en fall–kontrollstudie omfattande 356 amerikanska män med höftfraktur studerades ett antal riskfaktorer [28]. Tvåhundra sextiosju av männen som var rökare jämfördes med 273 icke rökande med avseende på höftfrakturförekomst. Tobaksrökning mer än ett paket per dag gav en oddskvot, OR=3,2 (1,7–6,0) jämfört med kontroller och rökning med pipa OR=2,5 (1,1–5,4). De som rökte mindre än ett paket per dag hade halverad risk jämfört med de som rökte mer än ett paket per dag. För tidigare rökare var OR=1,4 (1,0–2,0) jämfört med kontroller.

I en metaanalys studerades tobaksrökningens inverkan på bentäthet respektive frakturrisik [52]. Metaanalysen innefattade dels 29 tvärsnittsstudier på kvinnor 20–98 år, där bentätheten studerades hos 2 156 rökare och 9 705 icke-rökare, och dels 19 prospektiva kohortstudier och fall–kontrollstudier, där höftfrakturrisiken hos rökande respektive icke-rökande kvinnor efter menopaus studerades. Tobaksrökningen påverkade inte bentätheten före menopaus, medan hos kvinnor efter menopaus var bentätheten lägre hos rökare jämfört med icke-rökare. Skillnaden ökade linjärt med stigande ålder. Bentäthetsförlusten efter menopaus hos rökare var 0,2 procent per år, vilket gav en kumulativ minskad bentäthet på 6 procent vid 80 år. Rökare hade vid 60 års ålder 17 procent högre risk för höftfraktur än icke-rökare, vid 70 år 41 procent högre risk och vid 80 år 71 procent högre risk.

Konklusion

Tobaksrökning leder till nedsatt bentäthet och ökad frakturrisik hos både män och kvinnor. Evidensgrad 1.

Rökstopp minskar risken för fraktur men den upphör inte helt. Evidensgrad 2.

Alkohol

Två prospektiva kohortstudier avseende alkoholkonsumtion och förekomst av höftfraktur har inkluderats.

I en studie omfattande 17 868 män och 13 917 kvinnor, i åldrar upp till 93 år, inträffade 500 höftfrakturer bland kvinnorna och 307 bland männen under en uppföljningsperiod mellan åren 1964 till 1992 [36]. Bland männen fann man att relativa risken (RR) för höftfraktur gradvis ökade för de som drack 28 drinkar (4 cl starksprit per drink) eller fler per vecka. $RR=1,75$ (1,06–2,89) för 28–41 drinkar per vecka och $RR=5,28$ (2,60–10,70) för 70 eller fler drinkar per vecka jämfört med nykterister. Kvinnor som drack 14–27 drinkar per vecka hade en relativ risk för höftfraktur på 1,44 (1,03–2,03) men sambandet försvagades efter korrigering för andra faktorer, $RR=1,32$, (0,92–1,87). Studien visade att framför allt männens alkoholintag av mer än 27 drinkar per vecka utgjorde en betydande riskfaktor för fraktur.

I en annan studie omfattande 84 484 kvinnor fann man ett signifikant samband mellan ett alkoholintag på mer än 25 gram alkohol (7,5 cl starksprit) per dag och höftfraktur, RR 2,33 (1,18–4,57) och handledsfraktur, RR 1,38 (1,09–1,74) jämfört med nykteristerna [34].

Konklusion

Högt alkoholintag dagligen utgör en påtaglig risk för ökad fraktur hos både män och kvinnor. Evidensgrad 2.

Låg solexponering

Sex studier inkluderades varav två prospektiva multicenterstudier, tre tvärsnittsstudier och ett konferensabstrakt.

Solvinkeln i Sverige minskar med ökad nordlig breddgrad och då UVB-strålningen under vintern är mycket låg leder det till en sänkt D-vitaminproduktion.

I en epidemiologisk studie av alla 50-åringar och äldre i hela den svenska populationen studerades förekomsten av höftfraktur från åren 1987 till 1996 med hjälp av Socialstyrelsens patientregister [66]. Studien visade att risken för höftfraktur ökade med nordlig breddgrad samt

uppvisade en säsongsvariation. En tiogradens ökad nordlig latitud var relaterad till en ökad risk för höftfraktur, 46 procent för män och 27 procent för kvinnor. En hypotes är att den låga nordiska solvinkeln leder till ett varierande D-vitaminstatus som kan ha betydelse för risken att få höftfraktur.

I en multicenterstudie med totalt 2 086 kvinnor med höftfraktur studerades en rad faktorerers association till förekomst av höftfraktur såsom kroppsvikt, mjölkkonsumtion, solljusexponering och tobaksrökning [42]. Studien visade att minskad solljusexponering var associerad till ökad höftfrakturrisik. Kvinnor som inte solade hade senare menarche (första menstruation) och tidigare menopaus och var mindre fysiskt aktiva. I ett senare delarbete från samma studie med totalt 730 män med höftfraktur kunde man visa att även männen med låg solljusexponering hade en ökad höftfrakturrisik [44].

Ett antal studier har visat att även yngre kvinnor med bristande sol-exposition pga av täckande klädsel har låga nivåer av D-vitamin i blodet [18,26,32]. En ren D-vitaminbrist leder till osteomalaci (bristande mineralisering av skelettet), som skiljer sig från osteoporos. Hos äldre individer kan både osteoporos och osteomalaci finnas samtidigt.

Konklusion

Minskad exponering för solljus leder sannolikt till ökad frakturrisik hos både män och kvinnor. Evidensgrad 2.

Nedsatt syn

Tre fall-kontrollstudier inkluderades. Studiestorleken varierade från 174 till 7 575 individer.

I en fall-kontrollstudie undersöktes riskfaktorer för fallrelaterade höftfrakturer hos 7 575 individer 75 år eller äldre under en 2-årsperiod [13]. Bentäthetsmätning, undersökning av fysisk kapacitet och gångförmåga samt ögonundersökning utfördes. Under perioden fick 154 kvinnor sin första höftfraktur. Efter en ålders- och bentäthetsjusterad analys fann man fyra oberoende fallrelaterade prediktorer för höftfraktur: nedsatt neuromuskulär funktion, nedsatt gånghastighet, nedsatt tandemgång (heel-to-toe) och nedsatt syn.

I en fall–kontrollstudie av 174 kvinnor med en medelålder på 80 år undersöktes fallolyckor som ledde till höftfraktur [29]. Bland de riskfaktorer som studerades var nedsatt syn, gångsvårigheter, neurologisk sjukdom (t ex stroke, Parkinsons sjukdom), behandling med barbiturater samt omständigheter kring själva fallolyckan. Studien visade att nedsatt syn gav en oddskvot, OR=5,1 (1,9–13,9). Denna kan jämföras med gångsvårigheter med OR=1,7 (1,1–2,8).

I en fall–kontrollstudie på 699 kvinnor och 212 män, 60 år och äldre, studerades olika former av synnedsättning och dess betydelse för uppkomst av höftfraktur [39]. Förekomst av höftfraktur följdes under två och ett halvt år. Risken för höftfraktur var 40 procent högre hos de individer som hade nedsatt synförmåga.

Konklusion

Nedsatt syn är en viktig riskfaktor för fallolyckor relaterade till höftfraktur hos män och kvinnor. Evidensgrad 2.

Kostfaktorer

Flera kostfaktorer har förknippats med ökad risk för osteoporos och/eller ökad risk för fraktur. Detta område är bedömt i kapiteln om kost och läkemedelsbehandling.

Lågt kalciumintag

Kalcium har två huvudsakliga uppgifter dels att reglera den cellulära aktiviteten i kroppens organ, dels att stärka skelettet. I skelettet lagras 98 procent av kroppens totala mängd av kalcium. Den huvudsakliga kalciumkällan i skandinavisk kost är mejeriprodukter som mjölk och ost.

Vitamin A

Vitamin A är ett fettlösligt vitamin som förekommer i vitaminberikade mejeriprodukter, fet fisk, lever och multivitaminpreparat. Epidemiologiska studier från både USA och Sverige talar för att högt intag av A-vitamin (retinol) ökar risken för höftfrakturer hos både äldre män och kvinnor, alla studier är dock inte samstämmiga.

Vitamin C

Vitamin C är ett vattenlösligt vitamin som finns framför allt i frukt, bär och vissa grönsaker. Uttalad brist på C-vitamin ger försämrad bildning av kollagen (skörbjugg). Publicerade studier visar motstridiga uppgifter om betydelsen av C-vitamin vad gäller bentäthet och frakturrisk.

Vitamin D

D-vitamin bildas via solbelysning av huden eller genom intag av D-vitaminhaltiga livsmedel t ex fet fisk. Svår D-vitaminbrist kan orsaka "engelska sjukan" (rakit) hos barn och osteomalaci (bristande mineralisering av skelettet) hos vuxna.

Miljögifter

Skelettet kan lagra vissa miljögifter t ex vissa tungmetaller som bly, kadmium och aluminium. Effekterna på skelettet av dessa är ofullständigt kända. Det är dock känt att hög exposition av kadmium leder till svåra skelettskador med bristande mineralisering och frakturer.

En tvärsnittsstudie och en prospektiv kohortstudie om miljöeffekter av kadmium har inkluderats.

I en svensk tvärsnittsstudie omfattande 520 män och 544 kvinnor undersöktes effekten på bentäthet av lång tids exponering av låga doser kadmium via miljön [2]. Bentätheten mättes i handleden. Ett samband kunde konstateras mellan kadmiumdos och låg benmineralhalt hos både män och kvinnor. Det fanns även en ökad risk för handledsfraktur bland de äldre.

I en prospektiv belgisk kohortstudie omfattande 199 män och 307 kvinnor fann man att redan vid låg exponering av kadmium förelåg ökad risk för fraktur och längdförlust indikerande kotfraktur hos både män och kvinnor [69].

Konklusion

Redan vid låg miljöexponering av kadmium föreligger risk för negativ påverkan på skelettoomsättningen och ökad frakturrisk. Evidensgrad 2 för män och kvinnor.

Övrigt

Förutom de ovan beskrivna riskfaktorerna finns det en rad riskfaktorer som inte närmare har belysts [22]. Det gäller framför allt de som är relaterade till de sekundära formerna av osteoporos, förutom kortisonbehandling.

Kombination av riskfaktorer

Ofta föreligger inte bara en utan flera riskfaktorer. I några studier har man försökt bedöma risken för osteoporos och fraktur genom att sammanväga flera riskfaktorer.

Fyra studier inkluderades, en prospektiv kohortstudie, en fall–kontrollstudie, en tvärsnittsstudie samt en studie där en algoritm utvärderades.

I en prospektiv kohortstudie av 9 516 kvinnor över 65 år undersöktes 17 kliniska riskfaktorer för höftfraktur, förutom låg bentäthet i hälen [12]. Man fann att de kvinnor som hade högst två riskfaktorer och normal bentäthet (47 procent av samtliga kvinnor) hade en incidens på 1,1 (0,5–1,6) höftfrakturer per 1 000 kvinnoår. Hos de som hade minst fem riskfaktorer men normal bentäthet var incidensen 19 (15–22). De som hade minst fem riskfaktorer och dessutom hörde till den tredjedel av populationen med lägst bentäthet var incidensen 27 (20–34). Således har kvinnor med multipla riskfaktorer samt låg bentäthet en särskilt stor risk för höftfraktur.

I en fall–kontrollstudie (MEDOS-studien) undersöktes en rad riskfaktorer för höftfraktur hos kvinnor som var 50 år eller äldre [42]. Man fann att riskfaktorerna sen menarche (första menstruation), låg mental funktionsförmåga (förmågan att besvara fem orienteringsfrågor), lågt BMI, låg fysisk aktivitet, låg exponering för solljus samt låg konsumtion av kalcium och te utgjorde oberoende riskfaktorer och förklarade omkring 70 procent av höftfrakturerna. När man uteslöt de ej påverkbara riskfaktorerna som ålder vid menarche och låg mental funktionsförmåga kunde de återstående påverkbara riskfaktorerna förklara 56 procent av höftfrakturerna. Man fann att användningen av riskfaktorer för att förutsäga höftfraktur hos en enskild patient hade låg sensitivitet (cirka 55 procent) och specificitet (cirka 65 procent).

I en kanadensisk studie inkluderades 1 376 kvinnor som var 45 år eller äldre och som genomgått bentäthetsmätning [8]. Syftet var att utveckla ett instrument för riskbedömning för att underlätta urvalet av kvinnor som bör genomgå mätning av bentäthet. I en delstudie inkluderades 926 kvinnor för att utveckla instrumentet medan de resterande 450 kvinnorna ingick i en efterföljande studie med syfte att validera instrumentet. Instrumentet kom att utgöras av en enkel algoritm som baserades på ålder, vikt samt användning av östrogen. Valideringen visade att instrumentet hade en sensitivitet på 93,3 procent (86,3–97,0) och en specificitet på 46,4 procent (41,0–51,8) för att selektera kvinnor med låg bentäthet. Sensitiviteten för att identifiera kvinnor med osteoporos var 94,4 procent (83,7–98,6).

I en studie var målsättningen att konstruera en enkel kliniskt användbar algoritm för att förutsäga risken för äldre kvinnor att drabbas av höftfraktur eller annan osteoporosrelaterad fraktur inom en 5-årsperiod [6]. I studien användes data från en studie (SOF) där 7 782 kvinnor, 65 år eller äldre, inkluderats. Med hjälp av sju variabler konstruerades ett index som sedan prövades på kvinnor, 75 år eller äldre, som ingick i en annan studie (EPIDOS). De sju variablerna var ålder, bentäthet (T-score), fraktur efter 50 års ålder, höftfraktur hos modern efter 50 års ålder, kroppsvikt 57 kg eller lägre, rökning samt om man använder armarna när man reser sig ur en stol. Detta frakturindex kunde användas antingen med tillgång till resultatet av en bentäthetsmätning men även utan tillgång till en sådan mätning. I båda fallen fann man att desto högre index desto större risk för fraktur i höft, kota och övriga kroppsdelar.

Konklusion

Desto fler riskfaktorer för fraktur inklusive låg bentäthet desto större risk för fraktur. Evidensgrad 1.

Referenser

1. Ahlborg HG, Johnell O, Nilsson BE, Jeppsson S. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *bone* 2001;28(3):327-31.
2. Alfvén T, Elinder C-G, Carlsson MD, Grubb A. Low-level Cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1579-1586.
3. Allander E, Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. Circumstances around the fall in a multinational hip fracture risk study: A diverse pattern for prevention. *Accid. Anal. and Prev.* 1998;30(5):607-616.
4. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model. *Osteoporosis Int* 1998;8(6):535-9.
5. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:657-665.
6. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:519-528.
7. Brot C, Jensen LB, Sörensen OH. Bone mass and risk factors for bone loss in perimenopausal Danish women. *J Intern Med* 1997;242:505-511.
8. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162(9):1289-1294.
9. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF, Jackson SL. Circumstances and consequences of falls experienced by a community population 70 years and over during a prospective study. *Age Aging* 1990;19:136-141.
10. Coupland C, Wood D, Cooper C. Physical inactivity is an independent risk factor for hip fracture in the elderly. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47(6):441-443.
11. Cumming RG, Miller JP, Kelsey JL, P D. Medications and multiple falls in elderly people: The St Louis OASIS study. *Age and Ageing* 1991;20:455-461.
12. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-773.
13. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145-149.
14. Dargent-Molina P, Poitiers F, Bréart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporosis Int* 2000;11:881-888.
15. DeLaet C, vanHout B, Burger H, Hofman A, Pols H. Bone density and risk fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ* 1997;315:221-225.
16. Diaz MN, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European vertebral osteoporosis study. *Bone* 1997;20:145-149.

17. Downton JH, Andrews K. Prevalence, characteristics and factors associated with falls among the elderly living at home. *Aging* 1991;3:219-228.
18. el-Sonbaty MR, Abdul-Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr* 1996;50(5):315-8.
19. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Am J Med* 1997;103:274-280.
20. Falch JA, Sandvik L. Perimenopausal appendicular bone loss: a 10-year prospective study. *Bone* 1990;11(6):425-8.
21. Finkelstein JS, Mei-ling TL, Maryfran S, Ettinger B. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *The Journal of Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(7):3057-3067.
22. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(5):453-68.
23. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1607-1613.
24. Forsén L, Björndal A, Bjartveit K. Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1994;9(11):1671-1678.
25. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:557-562.
26. Glerup H. [Vitamin D deficiency among immigrants]. *Ugeskr Laeger* 2000;162(46):6196-9.
27. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994;271:128-133.
28. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien L. Risk factors for hip fracture in men. *Am J Epidemiol* 1997;145(9):786-793.
29. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med* 1991;324:1326-1331.
30. Gunnes M, Lehmann EH, Mellström D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone* 1996;19(4):407-413.
31. Gunnes M, Mellström D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? *Acta Orthop Scand* 1998; 69(5):508-512.
32. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal E, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(8):765-70.
33. Gärdsell P, Johnell O, Nilsson BE. The impact of menopausal age on future fragility fracture risk. *J Bone Miner Res* 1991;6(5):429-433.
34. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:157-163.

35. Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H. Associations of early premenopausal fractures with subsequent fractures vary by sites and mechanisms of fractures. *Calcif Tissue Int* 1997;60:327-331.
36. Höidrup S, Grönbäck M, Gottschau A. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 1999;149:993-1001.
37. Höidrup S, Prescott E, Sörensen TIA. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol* 2000;29:253-259.
38. Israel EI, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, al e. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345(13):941-947.
39. Ivers RQ, Norton R, Cumming RG, Butler M, Campbell AJ. Visual impairment and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2000;152:633-639.
40. Johansson C, Mellstrom D, Milsom I. Reproductive factors as predictors of bone density and fractures in women at the age of 70. *Maturitas* 1993;17(1):39-50.
41. Johansson C, Mellström D, Rosengren K, Rundgren Å. Prevalence of vertebral fractures in 85-year-olds. Radiographic examination of 462 subjects. *Acta Orthop Scand* 1993;64(1):25-27.
42. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1802-1815.
43. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, Laitinen LA. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002;19(6): 1058-63.
44. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E. Risk factor for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study. Osteoporos Int* 1999;9(1):45-54.
45. Kannus P, Palvanen M, Kaprio J, Parkkari J, Koskenvuo M. Genetic factors and osteoporotic fractures in elderly people: prospective 25 year follow up of a nationwide cohort of elderly Finnish twins. *BMJ* 1999;319:1334-1337.
46. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG. Risk factors for fractures of distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol* 1992;135(5):477-489.
47. Kiel DP, Zhang Y, Hannan MT. The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporos Int* 1996;6:240-248.
48. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-739.
49. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Public Health* 1993;83(7):983-8.
50. Kröger H, Huopio J, Honkanen R. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res* 1995;10(2):302-306.

51. Lauritzen JB, Schwarz P, McNair P. Radial and humeral fractures as predictors of subsequent hip, radial or humeral fractures in women, and their seasonal variation. *Osteoporos Int* 1993;3:133-137.
52. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315(7112):841-6.
53. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-323.
54. Luukinen H, Koski K, Hiltunen L, Kivelä SL. Incidence rate of falls in an aged population in Northern Finland. *J Clin Epidemiol* 1994;47:843-850.
55. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergström R. Risk factors for fractures of the distal forearm: a population-based case-control study. *Osteoporosis Int* 1994;4:298-304.
56. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-709.
57. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993;137:1203-1211.
58. Meyer HE, Tverdal A, Selmer R. Weight variability, weight change and the incidence of hip fracture: a prospective study of 39 000 middle-aged Norwegians. *Osteoporos Int* 1998;8:373-378.
59. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6(2):120-126.
60. Nguyen T, Sambrook P, Eisman J. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1458-1467.
61. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ* 1993;307:1111-1115.
62. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 2001;153(6):587-95.
63. Nguyen TV, Kelly P, Sambrook P. Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 1994;9(9): 1339-1346.
64. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the leisure world study. *Epidemiology* 1991;2:16-25.
65. Pouillès JM, Tremollieres F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 1994;9(3):311-5.
66. Rosengren B, Johnell O, Kanis J, Mellström D, Oden A. Risken för höftfraktur i Sverige beror på latitud och årstid - en kohortstudie av 26 miljoner observationsår. Abstract vid Läkarstämman 2002.

67. Ross PD, He Y-F, Yates AJ, Coupland C. Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 1996;59:339-343.
68. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low mineral density in postmenopausal women. results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-2822.
69. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999;353:1140-1144.
70. Svensson ML, Rundgren Å, Landahl S. Falls in 84- to 85-year-old people living at home. *Acid Anal Prev* 1992;24:527-537.
71. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001;56(4):272-8.
72. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11:134-140.
73. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH. Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1932-1939.
74. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000;39:1383-1389.
75. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-787.
76. Vega EM, Egea MA, Mautalen CA. Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures. *Maturitas* 1994;19(2):117-24.

4. Diagnostiska metoder för att bestämma benmassa och förutsäga frakturrisik

Vilka prestanda har olika metoder för att mäta bentäthet?

Hur väl kan bentäthetsmätning förutsäga frakturrisik?

Finns i dag evidens för att rekommendera en viss mätmetod?

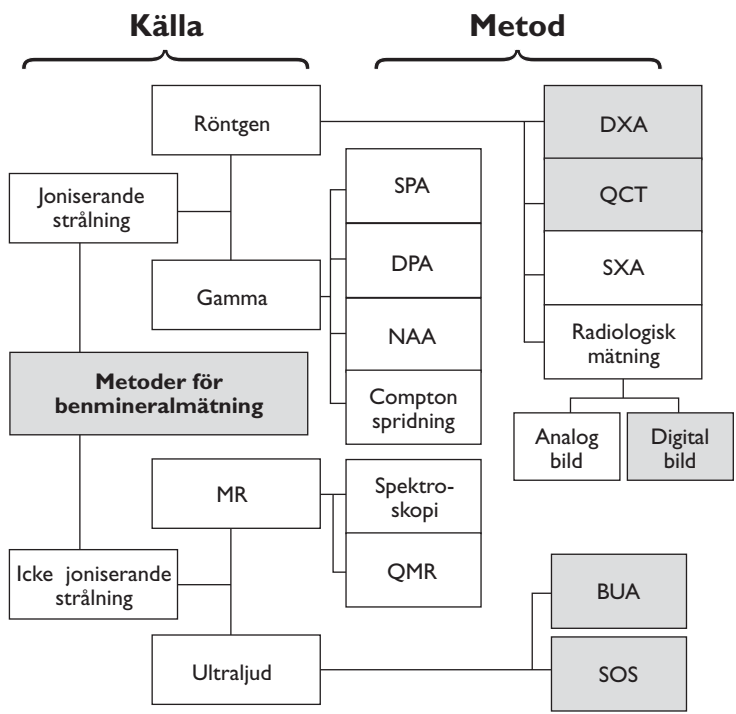
Finns vetenskapliga belägg för att screening är befogad?

Inledning

Metoder för mätning av bentäthet

I slutet av 1960-talet utvecklades olika prototyper till apparatur för att kunna mäta och gradera bentätheten bättre än vid vanlig röntgen. Sedan början av 1980-talet har flera olika apparater funnits i kommersiellt kliniskt bruk. Den mest väletablerade tekniken som finns i dag är dual energy X-ray absorptiometry (DXA), och den har funnits tillgänglig sedan slutet av 1980-talet.

Tidigare användes metoder med isotoper som strålkälla, singel photon absorptiometry (SPA) och dual photon absorptiometry (DPA), eller metoder baserade på joniserande strålning med en energinivå (se Figur 4.1). Dessa metoder är i praktiken uttrangerade och en metodgenomgång kan i praktiken koncentreras på DXA och mätning med kvantitativt ultraljud eller datortomografi. Det pågår utveckling av tekniker för bentäthetsbedömning med beräkningar på digitala röntgenbilder men dessa har ej utvärderats adekvat i studier. Det mest aktiva av dessa projekt gäller analys av bentäthet och kortikal tjocklek på mellanhandsben i automatiserade program för datoriserade handröntgenbilder.



Figur 4.1 Diagram som visar de olika mätmetodernas källor och deras sammanhang. De med gråton markerade rutorna visar de vanligast förekommande metoderna för benthetsmätning i dag.

Röntgenbaserade metoder: DXA (dual energy X-ray), QCT (quantitative computerized tomography, kvantitativ datortomografi). Digital bild där inbegrips DXR (Digital X-ray radiogrammetry). Ultraljudsbaserade metoder: BUA (broadband ultrasound attenuation), SOS (speed of sound).

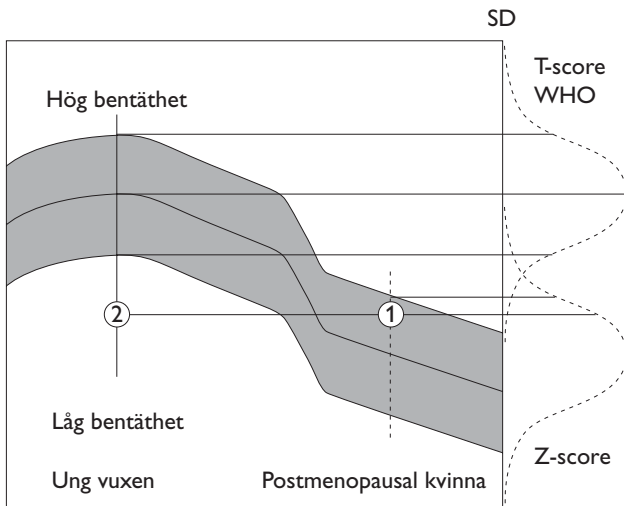
Övriga metoder: Magnetkamera (MR) kan dels utnyttjas kvantitativt (QMR) och gammastrålning används ibland med en energinivå (SPA), två energinivåer (DPA) och vid Neutron aktiveringsanalys (NAA). Röntgen utnyttjas också med en energi (SXA, singel energy X-ray).

Definition av osteoporos

Den organbaserade definitionen av osteoporos är ett tillstånd med nedsatt mängd benvävnad, försämrad mikroarkitektur i benvävnaden och därigenom nedsatt hållfasthet och ökad frakturrisik. Enligt WHO:s bentäthetsbaserade definition föreligger osteoporos när T-score är under $-2,5$ standardavvikelser (SD) vid mätning av underarm, höft och kotor [56]. Ett dylikt mätvärde kombinerat med kliniskt bedömda benskörhetsfrakturer definieras som etablerad eller manifest osteoporos.

T-score uttrycks som SD vilket innebär standardavvikelsen från medelvärdet i en normalfördelad ung könsmatchad population. Det är oklart om hänsyn även ska tas till etnisk tillhörighet. Olika etniska grupper har olika medelvärde för "peak bone mass" och olika snabb premenopausal benförlust. Det kan troligen förklaras av att antropometri (kroppsmått) och livsstilsfaktorer kan skilja sig åt mellan olika etniska grupper [16,17,48,72]. "Peak bone mass"-värden finns lagrade för olika referenspopulationer i mätutrustningarnas databaser. Därför kan samma absolutvärde på bentäthet i gram/cm^2 ge olika T-score-värden beroende på etnisk tillhörighet. Absolutvärdet kan vara avgörande för frakturrisiken och inte den etniska gruppens T-score-värden. Data för att visa detta saknas dock i litteraturen.

Standardavvikelsen från medelvärdet för jämnåriga (Z-score) ger en annan information, dvs hur avvikande det uppmätta värdet är för en person i denna ålder. En äldre person kan ha ett osteoporosmätvärde (T-score) men ha ett väsentligen normalt värde för åldersgruppen (Z-score). Se Figur 4.2.



Figur 4.2 Kurva som visar det normala åldersförloppet för bentäthet hos kvinnor. En postmenopausal kvinna med ett mätvärde motsvarande punkten ① ska vid bedömning av T-score jämföras med den övre normalfördelningen till höger i bild. Hon har då en T-score motsvarande minus 3 SD, dvs osteoporosmätvärde enligt WHO:s kriterier. Kvinnan har då jämförts med normalvärdena för en ung frisk individ. Jämfört med den normala fördelningen för kvinnor med samma ålder nertill till höger ligger hennes mätvärde däremot över medelvärdet för åldern (Z-score) eller plus 1,5 SD.

En ung kvinna med samma mätvärde vid punkt ② för bentäthet skulle ha både T-score och Z-score motsvarande minus 3 SD.

Även om T-score från början baserades på en bedömning av bentätheten enbart för kvinnor i höft, ländrygg eller underarm med radiologisk teknik (SPA, DPA, SXA, DXA) används denna nu även i litteraturen för att definiera diagnostiska gränser på andra delar av skelettet och för andra mättekniker.

Det räcker med *ett* lågt bentäthetsvärde i *ett* mätområde för att ställa mätdiagnosen osteoporos. Vid mätning i flera områden ökar sannolikheten för att mätdiagnosen ska uppfyllas.

Metod

De mätmetoder som är tillräckligt vetenskapligt utvärderade och bedöms i denna rapport är DXA, kvantitativ ultraljudsteknik (QUL), kvantitativ datortomografi (QCT) samt digitala och digitaliserade röntgenbilder. Syftet är att i första hand beskriva utvecklingen inom området efter SBU-rapport nr 127 ”Mätning av bentäthet” från 1995.

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i Medline från 1995 på olika mättekniker i kombination med söktermer för osteoporos, bentäthet, fraktur och med begränsningar till olika studietyper. Dessutom har sökningar gjorts specifikt på prediktion av fraktur baserad på bentäthetsmätning, på säsongsvariationens betydelse och på käkundersökning med avseende på bentäthet. För en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier hänvisas till Appendix 5.

Urval av studier

Avseende diagnostikutvärderingen exkluderades studier med andra mätmetoder än DXA, QCT, QUL, digitala och digitaliserade röntgenbilder. Data som belyser de många olika aspekterna på mätmetoderna finns dels i artiklar som specifikt studerat metoderna, dels i artiklar med helt andra målsättningar men där metoden exempelvis kontrollerats som en del i den direkta kliniska frågeställningen. De slutsatser som framläggs i det följande kommer från en kombination av dessa två typer av källor. Artiklar med ofullständig metodbeskrivning eller med hänvisning till separata metodartiklar exkluderades. Bevisvärderingen i tabellerna avser sålunda endast den del av artiklarna som gäller detta kapitel och inte nödvändigtvis artikeln i sin helhet. Detta medför att den övergripande studiedesignen i vissa fall inte är giltig och att stora studier och multicenterstudier vanligtvis ges större bevisvärde.

De mättekniker och mätställen som inkluderats avseende prediktionsstudierna för fraktur är DXA (höft, kota, handled, häl), SPA (handled), DXR (höft, kota, handled), ultraljud (häl, knäskål) och röntgen av mellanhandsben och fingrar. Endast prospektiva kohortstudier med fraktur som utfall och längre än ett års uppföljningstid inkluderades. Bortfall har inte påverkat urvalet eftersom det inte har kunnat bedömas i många studier.

Resultat

Mätmetoder

DXA bygger på att strålar från ett röntgenrör filtreras så att de har två olika energinivåer när de passerar benet. Från de olika mängder strålning som uppmäts kan bentätheten beräknas och korrigeras för mjukdelarnas tjocklek och sammansättning framför och bakom benet. Benstommens arkitektur påverkar mätresultatet liksom andra mer ovanliga störningar i benvävnaden. En liten benstomme ger ett lägre mätvärde med areal (2-dimensionell) DXA-teknik. Bristande mineralinlagring i benstommen orsakad av andra sjukdomar ger likaså ett lägre mätvärde. Flera vanliga förändringar i benstommen som t ex artros, ger falskt höga mätvärden. Nya tekniker som tillkommit under de senaste åren är DXA-apparatur specifikt för mätning av hälbenet men några relevanta studier av denna teknik jämfört med ultraljudsmätning på hälben eller DXA av centrala skelettstrukturer har inte publicerats. (Referenstabell 4.8, Volym 2)

I forskningssammanhang används ibland mätning av kotkroppshöjder vid DXA-undersökning av ländrygg från sidan. I kliniska sammanhang skulle denna metod kunna användas för att identifiera kotfrakturer samt för uppföljning men är fortfarande behäftat med problem pga svårigheten att återskapa den ursprungliga mätställningen på patienten vid undersökning från sidan. Denna undersökning ersätter inte heller konventionell ryggröntgen av kotpelaren för att diagnostisera andra ryggsjukdomar som artros, metastaser eller infektioner.

Ultraljudsmätning bygger på att man mäter dels den hastighet som ultraljudet får när det passerar benet (SOS-speed of sound), dels på den mängd ultraljud som absorberas på vägen genom benet (BUA broadband ultrasound attenuation). Från dessa båda värden kan även ett matematiskt mått på bentätheten, ”stiffness”, kalkyleras. Tekniken kan endast användas där skelettet inte omges med alltför mycket mjukvävnad, i praktiken mäts endast i hälben. (Referenstabell 4.10, Volym 2)

Datortomografi ger en tredimensionell bild av skelettdelar och kan användas för att bestämma täthet i kota eller höft. Begränsande för användningen har varit den relativt högre stråldosen samt det faktum att precisionsfelet varit högre än för DXA. Vidare finns numera speciella

små datortomografer för bentäthetsmätning av nedre delen av underarmen. Man kan, liksom med datortomografimätning av kotor, få ett mätvärde på tätheten i både kortikalt och spongiöst ben. Inte heller för denna teknik föreligger ännu övertygande studier för bedömning av deras kliniska användning. (Referenstabell 4.9, Volym 2)

Röntgenbilder ger en viss kvalitativ uppfattning om osteoporos men inte av osteopeni. Gles spongiosa, tunt kortikalt ben och låg bentäthet betyder att osteoporos kan föreligga och är därför en indikation för bentäthetsmätning [2,67,89]. Mätning på direkt digitala eller digitaliserade röntgenbilder av hand och underarm hör till de nya tekniker som är under utveckling. (Referenstabell 4.4, Volym 2)

Olika undersökningsmetoders prestanda

Noggrannhet betecknar hur exakt en bentäthetsmätning motsvarar det verkliga benmineralinnehållet på den plats där mätningen gjordes. Undersökningar har utförts på benvävnad från lik där bentäthetsmätning jämförts med den mängd benmineral som finns kvar efter inaskning. Dylåka studier har t ex för DXA visat en noggrannhet på cirka 8 procent i kliniskt rutinbruk. Det betyder att det verkliga benmineralinnehållet kan vara 8 procent högre eller lägre än det värde som uppmätts. (Referenstabell 4.1, Volym 2)

Precision anger hur reproducerbart ett mätvärde är, dvs hur exakt flera mätningar av samma prov överensstämmer. Detta mäts ofta med en fantom. De flesta moderna DXA-utrustningar har en hög precision på 1 procent eller under, men utrustningar från olika tillverkare använder inte någon gemensam fantom och skiljer sig avsevärt från varandra vad avser absolutvärde. Vid ultraljudsmätningar är reproducerbarheten sämre och ligger på cirka 5 procent beroende på om man mäter attenuering (BUA), ljudhastighet (SOS) eller den konstruerade parametern ”stiffness index” (SI). Reproducerbarheten är ofta bra vid upprepad mätning inom en kort tid men betydligt sämre över en tidsrymd på månader. Detta gäller även om man utnyttjar bildgivande teknik för att orientera mätområdet. Det är dock viktigt att alla dessa problem finns invävda i studierna av frakturprediktion. Om noggrannhet och precision kan förbättras skulle prediktionen också förbättras.

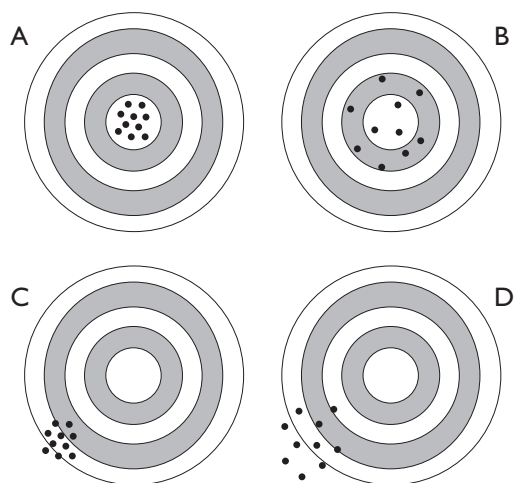
En konsekvens av de ovan nämnda osäkerheterna är att den verkliga skillnaden vid jämförelse mellan två mätningar vid olika tidpunkter på samma individ behöver vara stor för att en säkerställd förändring ska föreligga. För att fastställa en ökning på 2 procent med 95 procents säkerhet kan en uppmätt ökning på minst 6 procent behövas vid 2 procents precision. Denna stora marginal varierar med åldern och är mindre vid lägre ålder. Trots eller kanske pga dessa osäkerheter har flera olika metoder utvecklats för att bedöma bentäthet i flera olika delar av skelettet inklusive höft, kotpelare och perifert skelett. (Referenstabeller 4.2–4.4, Volym 2)

I Tabell 4.1 jämförs olika metoder för att mäta bentäthet. Som framgår av fotnoten är noggrannhet gentemot bentäthet inte relevant för ultraljudsmätning. Figur 4.3 ger en schematisk illustration av begreppen noggrannhet och precision.

Tabell 4.1 Jämförelse mellan de vanligaste metoderna för bentäthetsmätning (Referenstabell 4.1, 4.6, 4.10).

Metod	Kroppsdelen	Undersöknings-tid (min)	Noggrannhet %	Precision %	Fördelar	Nackdelar
DXA (DEXA)	Helkropp Ländrygg Höft Häl	3–10 per kroppsdelen	3–9	0,5–3	Relativt sett högre precision Låg stråldos Många kroppsdelen inklusive centralt skelett	Mätt i gram per yta, storleksberoende Relativt högt pris Påverkas av artros och kärlförkalkningar
Ultraljud	Häl (Finger, handled, knäskål)	5	* (20)	1,5–6	Ingen joniserande strålning Lågt pris Mobil utrustning	Ej validerad mot hållfasthet eller askvikt
QCT	Kotor Handled	5–30	5–15	2–6	Ger sann täthet Hög upplösning Skillnad mellan trabekulärt och kortikalt ben	Hög stråldos Högt pris Stort fel beträffande noggrannhet och precision

*Eftersom ultraljudsmätning gäller ljudhastighet respektive ultraljudsattenuering i ben är noggrannhet gentemot bentäthet inte relevant. Om en viss ljudhastighet mäts med en viss noggrannhet ger detta inte någon uppfattning om hur exakt den givna bentätheten indirekt har uppskattats.



Figur 4.3 Schematisk illustration av begreppen noggrannhet och precision.

- A) Hög precision och noggrannhet. B) Låg precision men hög noggrannhet.
 C) Hög precision och låg noggrannhet. D) Låg precision och noggrannhet.

En beskrivning av de olika mätmetodernas egenskaper vad gäller sensitivitet och specificitet finns i Tabell A1 och Figur A1, Appendix 2.

Korrelation mellan olika mätmetoder

Det finns ingen undersökningsmetod och inget mätställe som är optimalt för att bestämma frakturrisken pga osteoporos i alla skelettets delar. Dels ska metoden vara bra för att diagnostisera osteoporos. Dels bör riskökningen för fraktur per minskning av uppmätt bentäthet med en SD vara så stor som möjligt. Ju längre bort i kroppen från det område där frakturrisken uppskattas desto mindre blir denna riskökning (Referenstabell 15). Av de olika kroppsdelar på vilka mätning kan utföras har mätning av bentäthet i höften bättre förmåga att förutsäga höftfraktur än något annat mätställe. Bentäthetsmätning i ländryggen förutsäger kotfrakturer bättre än mätningar på någon annan plats i kroppen. Detta gäller DXA som kan utföras på flera olika kroppsavsnitt. Motsvarande uppgifter är svårare att erhålla för mätningar med ultraljud eller kvantitativ datortomografimätning, då de kan utföras på ett mer begränsat antal mätställen. (Referenstabeller 4.6, 4.9, 4.11–4.14, Volym 2)

En annan praktiskt viktig faktor är att den helt dominerande andelen behandlingsstudier med fraktur som effektmått har utförts och utförs med DXA av det kroppsavsnitt där man vill fastställa frakturrisik, i första hand höft och kotor.

Problem uppstår när olika utrustningar resulterar i icke jämförbara data mellan olika skelettdelar och olika mättekniker. Det är viktigt att notera att bentäthetsvärden angivna i T-score varierar inom en patient. Ett T-scorevärde är beroende av tre fenomen. Vilken skelettdel man mäter, vilken mätteknik man använder, samt vilket referensmaterial patienten jämförs med. I en dansk studie med 2 005 friska perimenopausala kvinnor som genomgick bentäthetsmätning av ländrygg, totalhöft, och lårbenshals fann man för enstaka mätning osteoporosvärden (definierat som T-score $-2,5$ SD) hos 1,2–7,9 procent av kvinnorna beroende på mätställe och vilken referenspopulation värdena jämfördes med [1]. Enligt WHO:s definition ger en viss mätning av en normalpopulation en viss andel individer under -1 respektive under $-2,5$ SD. Om samma population mäts med en annan metod kan utfallet bli helt olika. Så exempelvis ger ultraljud av hälen mellan dubbelt och tre gånger så många individer under $-2,5$ SD som DXA av höft eller ländrygg mätt framifrån. Det har föreslagits att osteoporosdefinitionen för ultraljudsmätning skulle ändras till ett annat SD-värde för att kompensera för dessa olikheter. Ett sätt att i framtiden kompensera för detta är att beräkna absolut 10-årsrisk för fraktur för olika mätapparaters värden.

Som en illustration till detta problem visas här två tabeller med personer ur en pågående populationsbaserad studie i Uppsala [Mallmin och medarbetare manuskript]. I denna studie har 350 kvinnor mellan 20–40 års ålder bentäthetsmätts i helkropp, dvs höfter, ländrygg, samt i häl bilateralt med tre olika tekniker. Det finns alltid goda korrelationer mellan alla mätningar rent statistiskt med högsignifkanta r-värden mellan 0,6 och 0,8. Detta visar att det finns ett klart uttalat samband mellan bentäthet i olika mätställen. Problemet kommer när man undersöker den enskilde patienten. Då kan mätvärdena skilja mycket mellan olika kroppsdelar. Tabell 4.2 visar T-score värden i totalhöft, ländrygg samt häl mätt med både DXA och ultraljud hos de fyra kvinnor som hade minst ett mätvärde (markerat med fetstil) som indikerade osteoporos. Som framkommer av

tabellen skulle osteoporos underdiagnostiseras hos patient 1 och 2, och överdiagnostiseras hos patient 3 och 4 om enbart hälmätning användes för att bedöma bentäthet i höft och ländrygg.

Tabell 4.2 T-score värden hos fyra kvinnor med minst ett T-scorevärde $<-2,5$ SD.

Patient #	Totalhöft (höger) DXA	Ländrygg (L2-L4) DXA	Häl (höger) DXA	Häl (höger) UL (stiffness)
1	-2,5	-3,0	-1,3	-1,3
2	-1,9	-2,8	-1,7	-1,7
3	-1,3	-1,8	-2,5	-2,0
4	0,4	0,1	-0,6	-2,8

Tabell 4.3 visar sex konsekutiva kvinnor mätta i samma häl med två olika ultraljudstekniker.

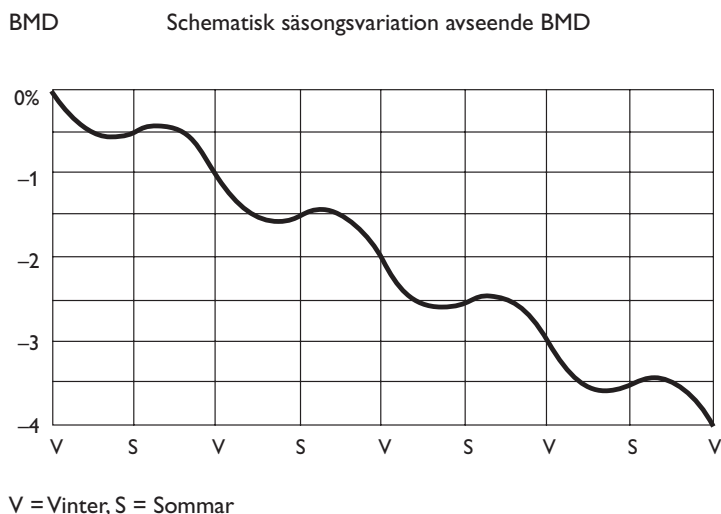
Tabell 4.3 T-score stiffness, mätt i samma häl på sex kvinnor, med två olika ultraljudsutrustningar.

Patient #	Stiffness vänster häl (Achilles)	Stiffness vänster häl (Sahara)
1	-1,0	-1,7
2	0,03	-1,7
3	-1,5	-1,6
4	2,4	2,0
5	0,2	1,8
6	-0,71	1,7

Av Tabell 4.3 framgår att en betydande variation kan uppstå i bentäthetsvärdet trots att mätstället (häl) och tekniken (ultraljud) varit desamma med de båda utrustningarna.

Förutom metodologisk mätosäkerhet finns även biologiska variationer. En av dessa som diskuterats är årstidsvariation. Denna består framför allt av att den åldersrelaterade sänkningen av bentätheten sker under vinterhalvåret. Under sommarhalvåret är däremot bentätheten i huvudsak oförändrad eller ökar. Det finns ett antal studier (Referenstabell 4.7, Volym 2) av växlande kvalitet publicerade med säsongsvariationer vid

DXA-mätning på äldre kvinnor. Dessa ger, om man bortser från mätstället, i medeltal en minskning under vintern på $1,1 \pm 0,5$ procent och en ökning under sommaren på $0,7 \pm 0,3$ procent (se Figur 4.4). Detta leder till att tidpunkterna för regelbundna mätningar kan påverka resultatet. Dock ligger dessa biologiska variationer, liksom precision och mätfel, inbakade i de kohortstudier som finns. Således skulle den prediktion för fraktur som man får av dessa kunna förbättras om man tog hänsyn till den biologiska variationen och genom att förbättra mättekniken.



Figur 4.4 Storleken av säsongsvariationen avseende BMD beräknad genom data från fem studier (Referenstabell 4.7, Volym 2).

Finns i dag evidens för att rekommendera en viss mätteknik?

Under de senaste åren har flera professionella organisationer arbetat på att fastställa en standard för jämförbarhet mellan olika mätutrustningar och mätställen för att fastställa frakturrisk. Det har emellertid visat sig att värden som erhålls med olika utrustningar inte kan användas för att förutsäga identiska benmängder. Begränsningar i precisionen och låga korrelationer mellan olika tekniker medför att det krävs omfattande validering innan detta angreppssätt kan appliceras för olika skelettdelar och i olika åldersgrupper.

DXA-undersökning av höft ställer stora krav på noggrannhet vid anatomisk inställning av lårbenshalsens vinkel mot underlaget. Trots detta är denna undersökning säkrare än undersökning av ländrygg eftersom höftmätning ger bättre frakturprediktion än ländrygg vad gäller samtliga frakturer. Vidare gäller att om ett skelettavsnitt mätts med DXA-teknik erhålls inte säkrare frakturrisik för just denna kroppsdel även om man lägger till en DXA-mätning av ett annat skelettavsnitt. (Referenstabeller 4.1–4.3, Volym 2)

Även när det gäller val av mätställe för att bedöma resultatet av olika typer av behandling för osteoporos föreligger ett motsvarande problem. Ingen säker skillnad har kunnat påvisas mellan mätning av lårbenshalsen och det nyare begreppet totalhöft eller ländrygggrad vad avser signifikansen av skillnader mellan behandlade och inte behandlade patientgrupper i longitudinella studier [6].

Konklusion

DXA mätningar

- DXA-undersökning av höft ställer krav på noggrannhet vid anatomisk inställning av lårbenshalsens vinkel mot underlaget. Trots detta har denna undersökning högre precision än undersökning av ländrygg. Evidensgrad 2.
- DXA-undersökning av ländrygg framifrån eller bakifrån ställer stora kvalitetskrav. Komprimerade kotor ska räknas bort, spondylos ger också falskt höga värden liksom större kärlförkalkningar. Problemet är att det är svårt att rutinmässigt detektera låggradig kompression varför man ofta får falskt höga värden. Evidensgrad 3.
- DXA-undersökning av ländrygg från sidan mäter mer specifikt spongiöst ben men har sämre precision än mätning framifrån eller bakifrån. Evidensgrad 3.
- Mätning av kotkroppshöjder vid DXA-undersökning av ländrygg från sidan kan användas för identifiering och för uppföljning av kotdeformiteter men är huvudsakligen ett forskningsinstrument. Evidensgrad 3.

Ultraljudsmätning av häl

- De angivna gränserna uttryckta i SD för osteoporos/osteopeni vid ultraljudsmätning avviker från gränserna för DXA-mätningar. Evidensgrad 2.
- Ultraljudsundersökningar av fingrar, handled och knäskål har inte visats vara bättre än ultraljudsundersökning av häl och det finns därför inget skäl att använda dessa mätställen framför mätning av hälen. Evidensgrad 3 (för att ultraljud av häl är att föredra framför andra mätställen eftersom ultraljudsmätning av häl är mest beprövad).
- I alla åldersgrupper och för bägge könen ger ultraljudsundersökning av häl sämre uppfattning om tidiga förändringar i form av osteopeni och relativt bättre uppfattning om osteoporos. Evidensgrad 3.

Vanlig röntgenundersökning och kvantitativ datortomografi

- Röntgenbilder ger en viss kvalitativ uppfattning om osteoporos men inte av osteopeni. Gles spongiosa, tunt kortikalt ben och ”låg bentäthet” betyder att osteoporos kan föreligga och är därför en indikation för bentäthetsmätning. Evidensgrad 3.
- Digital mätning på röntgenbilder av olika skelettavsnitt är under utveckling och tillräckligt vetenskapligt underlag saknas.
- Kvantitativ datortomografi av centrala skelettdelar kan selektivt mäta spongiös bentäthet men är i huvudsak ett forskningsinstrument pga sin stora stråldos och låga noggrannhet. Evidensgrad 1.
- Kvantitativ datortomografi av perifera skelettdelar, i första hand handled och underarm ger en uppskattning av perifer skeletthållfasthet men korrelerar mindre väl till motsvarande central parameter. Evidensgrad 2 (vad avser korrelation mellan perifer och central BMD).

Hur väl kan bentäthetsmätning förutsäga frakturrisik?

De flesta studier om sambandet mellan bentäthet och frakturrisik har i huvudsak utförts på äldre kvinnor där vi nu har goda data, men det finns inte tillräckliga studier på yngre kvinnor eller män.

I SBU:s tidigare utredning ”Mätning av bentäthet” (SBU-rapport nr 127) undersöktes bentäthetsmätningens förmåga att förutsäga fraktur i ett antal prospektiva kohortstudier. Dessutom undersöktes sambandet mellan bentäthet och frakturrisik i ett antal fall-kontrollstudier, vilka visade att en sänkt benmineralhalt på 1 SD i höften motsvarade en riskökning för en höftfraktur med 2,1–2,8 hos kvinnor. Utifrån de prospektiva kohortstudierna av medelålders och äldre kvinnor gjordes en metaanalys (se Tabell 4.4). Denna visar att risken för frakturer ökar gradvis med minskad bentäthet. Någon motsvarande metaanalys finns inte för män. Med reservation för att beräkningarna bygger på betydligt färre data förefaller ändå bentäthetsmätning av män ge motsvarande information som hos kvinnor.

Tabell 4.4 Relativ risk för fraktur vid 1 SD lägre bentäthet hos kvinnor.

Mätställe	Typ av fraktur Underarm	Höft	Kota	Alla
Proximala radius	1,8 (1,5–2,1)	2,1 (1,6–2,7)	2,2 (1,7–2,6)	1,5 (1,3–1,6)
Distala radius	1,7 (1,4–2,0)	1,8 (1,4–2,2)	1,7 (1,4–2,1)	1,4 (1,3–1,6)
Höft	1,4 (1,4–1,6)	2,6 (2,0–3,5)	1,8 (1,1–2,7)	1,6 (1,4–1,8)
Ländrygg	1,5 (1,3–1,8)	1,6 (1,2–2,2)	2,3 (1,9–2,8)	1,5 (1,4–1,7)
Hälben	1,6 (1,4–1,8)	2,0 (1,5–2,7)	2,4 (1,8–3,2)	1,5 (1,3–1,8)
Alla	1,6 (1,5–1,7)*	2,0 (1,7–2,4)*	2,1 (1,9–2,3)*	1,5 (1,4–1,6)*
Hälben, mätt med ultraljud		2,2 (1,8–2,7)	1,8 (1,5–2,2)	1,5 (1,4–1,7)

*Konfidensintervallet är lika med det minsta individuella konfidensintervallet för varje mätställe

Nya studier har tillkommit som belyser den prediktiva förmågan av ultraljudsmätning. Dessutom har det tillkommit längre prospektiva studier av frakturprediktion. De nya prospektiva kohortstudierna har tabellerats (Referenstabell 4.15, Volym 2). Studierna har huvudsakligen undersökt kvinnor i åldrarna 40–70 år, fränsett en studie där medelåldern var 85 år. Uppföljningstiderna från bentäthetsmätningen varierar mellan 1 och 30 år. Antalet personår (dvs antalet personer som bentäthetsmättes gånger antalet uppföljningsår) varierar mellan 436 och 163 979. De mättekniker och mätställen som använts har varit DXA (höft, kota, handled, hül), SPA (handled), DXR (höft, kota, handled), ultraljud (hälben, knäskål), röntgen av mellanhandsben och fingrar. De frakturer som registrerats som effektmått har varit alla osteoporosrelaterade frakturer.

Granskningen av de nya studierna har bekräftat resultaten av meta-analysen som gjordes i första rapporten (Tabell 4.4), dvs prediktionen i de nya studierna med DXA, SXA och SPA ligger inom vad som angavs i den tidigare rapporten. Det som tillkommit är data som stödjer möjligheten att förutsäga frakturer över en ännu längre tid efter den initiala mätningen.

Det har också kommit ytterligare data med kvantitativ ultraljudsmätare, där flera studier visar en 2,2 gånger ökad risk för höftfraktur vid 1 SD:s minskning av mätvärdet, förutsäger dvs liknande det som finns för de ovan nämnda metoderna för bentäthetsmätning. Problemet med ultraljudsmätare är att det finns ett stort antal olika typer av mätare som inte ger helt identiska värden beroende på algoritmer och konstruktioner och endast ett fåtal av dessa är testade i kliniska, longitudinella stora studier samt har goda referenspopulationer. De flesta studier är gjorda på prediktion av höftfraktur, och endast några på prediktion av andra frakturer såsom kotkompressioner, överarmsfraktur respektive alla frakturer.

Sammanfattningsvis förefaller det som om ultraljudsmätning av hälben kan förutsäga höftfrakturer hos äldre kvinnor. Data på övriga frakturer är sämre. Ytterligare studier behövs för att definiera ultraljudsmätarens plats i klinisk verksamhet.

Även andra mätare av DXA-typ har utvecklats, flera med mätning av hälben. Dessa är tekniska vidareutvecklingar och teoretiska förbättringar av mätmetoden. Dock saknas ännu longitudinella kohortstudier för att definiera hur bra de nya mätarna på sikt kan förutsäga frakturer. Det finns dock några studier av äldre hälmätare av bentäthet som visar prediktiv förmåga. (Referenstabell 4.8, Volym 2)

Flera nyare tekniker är under utveckling vilket diskuterats tidigare i detta kapitel. Hit hör även mätning på direkt digitala eller digitaliserade röntgenbilder. De flesta av dessa tekniker avser hand och underarm och testas nu i studier. (Referenstabell 4.4, Volym 2)

Ett flertal läkemedelsprövningar har visat att osteoporosläkemedel förebygger frakturer hos patienter med låg bentäthet i höft eller kotor. Generellt gäller att kliniska prövningar av läkemedelsbehandling vid osteoporos har använt DXA snarare än kvantitativt ultraljud för bentäthetsmätning. Det är därför inte entydigt visat om resultaten av dessa prövningar kan generaliseras till individer som identifieras med exempelvis kvantitativt ultraljud som patienter med hög frakturrisik. (Referenstabeller 4.14, Volym 2)

Relativ versus absolut riskökning

Vad innebär T-score i relativ risk och absolut frakturrisik? I Tabell 4.5 redovisas för olika åldrar den relativa risken jämfört med befolkningen och även den absoluta 10-årsrisken för höftfrakturer samt även andra frakturer. Detta görs för respektive kön vid ett bentäthetsvärde som är exakt $-2,5$ SD, dvs på gränsen för diagnosen osteoporos. Som synes är relativa risken jämfört med den jämnåriga befolkningen hög vid 60-års ålder för T-score $-2,5$ medan den vid 80-års ålder liknar den jämnåriga normalbefolkningens risk. Observera att den absoluta risken har ett motsatt förlopp, dvs yngre med en hög relativ risk har trots detta lägre 10-års absolut risk för en fraktur jämfört med 80-åringar. Samma tendens finns om 10-årsrisken för höft-, kot-, handleds- eller axelfraktur beräknas. Det är förstås viktigt att också ta hänsyn till andra frakturer än enbart höftfraktur vid beräkning av absolut 10-årsrisk. Ålder är en viktigare riskfaktor för den absoluta frakturrisken än vad T-score-värdet är. För att få ut det mest kostnadseffektiva urvalet av patienter borde individens absoluta 10-åriga frakturrisik ligga till grund i stället för enbart T-score med relativ risk. En följdfråga blir då vid vilken 10-årsrisk som behandling kan anses nödvändig. Det pågår studier för att identifiera denna gräns.

Tabell 4.5 Frakturrisk vid osteoporos i olika åldrar. Absolut 10-årsrisk för fraktur hos kvinnor och män i olika åldrar med T-score $-2,5$ SD jämfört med absolut frakturrisks hos jämnåriga angivet i procent.

Kvinnor				
Ålder	Absolut Risk höftfraktur i befolkningen	Relativ Risk höftfraktur vs befolkningen	Absolut Risk för höftfraktur	Absolut Risk för fraktur (höft, handled, kota, axel)
60 år	2,3	1,9	4,4	16,2
70 år	7,3	1,2	8,6	22,8
80 år	15,5	0,74	11,3	25,6

Män				
Ålder	Absolut Risk höftfraktur i befolkningen	Relativ Risk höftfraktur vs befolkningen	Absolut Risk för höftfraktur	Absolut Risk för fraktur (höft, handled, kota, axel)
60 år	1,2	3,1	3,8	9,5
70 år	3,4	2,5	8,4	13,1
80 år	7,6	1,8	13,0	18,7

Källa: Kanis et al. Ten year probabilities of osteoporotic fracture according to BMD and Diagnostic Thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.

Konklusion

- DXA-mätningar kan förutsäga risk för osteoporosfrakturer, speciellt på äldre kvinnor. De nya studierna sedan förra SBU-undersökningen stödjer den metaanalys som då gjordes. DXA-undersökning av höften förutsäger bäst höftfraktur och undersökning av ländryggen bäst kotfraktur. Evidensgrad 1 för äldre kvinnor. Evidensgrad 2 för medelålders kvinnor. Evidensgrad 3 för män.
- Det finns studier av äldre hälmätare där man visat att fraktur kan förutsägas. Nya DXA-tekniker med bättre teoretiska prestanda, t ex DXA-mätning av häl förekommer i ett fåtal studier med olika apparatur. Överensstämmelse med DXA av höft och rygg är begränsad och det saknas ännu longitudinella studier för att säkerställa hur väl

de nya mätarna kan förutsäga frakturrisik. Evidensgrad 3 (för frakturprediktion med häl-DXA).

- Vid undersökning av kvinnor äldre än 65–70 år ger ultraljudsundersökning av häl ungefär samma säkerhet som DXA av höft eller rygg vad gäller risk för höft- eller kotfraktur. Evidensgrad 2.
- För kvinnor yngre än 65–70 år är det vetenskapliga underlaget otillräckligt avseende ultraljudsundersökning av häl för att förutsäga risk för fraktur i höft eller kotor.

Finns vetenskapliga belägg för att screening är befogad?

Screening eller massundersökning har definierats i olika sammanhang.

Massscreening är omfattande screening av hela befolkningsgrupper.

Riktad eller selektiv screening innebär undersökning av vissa utvalda delar av en befolkning, vilka har högre risk än andra att drabbas av ett visst symtom eller en sjukdom.

Multifasisk screening innebär användning av flera olika undersökningar samtidigt i stora delar av befolkningen.

Opportunistisk screening innebär rutinmässig undersökning av alla individer ur en viss patientgrupp som kommer i kontakt med sjukvården eller själva kontakter sjukvården och/eller själva önskar den aktuella screeningundersökningen.

Vi har i det följande avsnittet valt att jämföra två tänkbara användningar av bentäthetsmätning. Den ena metoden är att använda tekniken för *allmän screening* av t ex alla kvinnor i en viss ålder (motsvarar en massscreening enligt ovanstående begrepp). Den andra metoden är att endast bentäthetsmäta i förväntade högriskgrupper (motsvarar en strikt riktad eller selektiv screening enligt ovanstående begrepp) – *högriskscreening eller diagnostisk åtgärd*.

Den övergripande målsättningen med screening är att minska sjuklighet och död i förtid genom att diagnostisera sjukdom i ett tidigt skede, innan symtom uppkommit. En sådan tidigareläggning av diagnosen kan ha flera fördelar: behandlingsmetoderna blir skonsammare, sjukdomsförloppet

kan bli mildare och risk för död i sjukdomen kan minskas. Frågan blir därför om det kan finnas evidens i litteraturen att en screening med bentäthetsmätning kan vara ändamålsenlig.

Det är viktigt att betänka att den sjukdom vi vill förebygga är fraktur. Osteoporos är en riskfaktor för fraktur, men inte definitionsmässigt ett "förstadium". En eventuell screening med bentäthetsmätning ska således inte jämföras med t ex mammografiscreening, där målsättningen är att identifiera tidigt stadium av sjukdom. I stället kan jämförelse göras med mätning av kolesterol i serum som riskfaktor för hjärtinfarkt. Vi ska således bedöma huruvida screening av bentäthet såsom en riskfaktor för fraktur kan leda till ett högt prediktivt värde vad gäller att identifiera framtida frakturpatienter.

Enligt den kravlista som WHO har definierat ska följande delkrav vara uppfyllda för att screening kan anses befogad.

1) Är sjukdomen ett viktigt hälsoproblem?

Med tanke på den sjuklighet osteoporosrelaterade frakturer för med sig, och samhällets kostnad för frakturvård och rehabilitering, måste svaret bli ett otvetydigt ja.

2) Finns det ett lätt igenkännbart latent eller tidigt symtomatiskt stadium?

Då det är fraktur som är sjukdomen finns det definitionsmässigt inget förstadium. En eventuell screening måste således inriktas mot att identifiera riskfaktorer såsom låg bentäthet, och även fallbenägenhet.

3) Känner vi till sjukdomens naturliga förlopp?

Vi känner uppkomst och utveckling av osteoporos tämligen väl. Kunskapen är dock begränsad vad gäller till vilken del osteoporos är den viktigaste bakomliggande orsaken till olika frakturer. Osteoporos är troligen en viktigare riskfaktor för vissa frakturer såsom kotkompression än för t ex handledsfraktur där en fallolycka krävs.

4) Finns det en effektiv tidig behandling för patienter med tidigt diagnostiserad sjukdom?

Det finns i dag effektiva läkemedel som motverkar osteoporosutveckling och minskar frakturrisken. Detta är bäst studerat bland medelålders kvinnor.

5) *Finns det ett användbart test som gör det möjligt att identifiera sjukdomen i dess tidigaste stadier?*

Benskörhetsfrakturer orsakas av flera faktorer, inte minst falloolyckor. Även om bentäthet är en viktig riskfaktor är den inte den enda som avgör individens framtida risk för benbrott. Det finns en betydande överlappning i bentäthetsvärden mellan den normala befolkningen och de som kommer att drabbas av benbrott. Specificiteten vad gäller prediktion av fraktur med bentäthetsmätning är relativt hög medan däremot sensitiviteten för bentäthetsmätningar är relativt låg. I en studie finns beräkningar av det prediktiva värdet vad gäller screening med osteopeni som gränsvärde i populationer med olika absolut risk för höftfraktur [57]. Oavsett den teoretiska risken för fraktur, dvs incidensen av sjukdom, får man en sensitivitet under 70 procent. Specificiteten är dock hög. I grupper med låg absolut risk är den över 90 procent medan den för patienter med högre absolut risk, oftast äldre där andra riskfaktorer spelar in, sjunker ner mot 75 procent. Dessa siffror grundar sig på modellberäkningar utifrån riskvärden givna i frakturepidemiologiska studier, men de överensstämmer väl med siffror i tidigare rapporter.

6) *Är testet acceptabelt för allmänheten?*

Bentäthetsmätningar orsakar varken smärta eller obehag och de flesta metoderna ger låg eller ingen stråldos. Testet måste därför anses acceptabelt.

7) *Är vinsterna större än de psykologiska och fysiologiska riskerna?*

Det finns risk för att de psykologiska riskerna blir större än den medicinska vinsten av en allmän screening, eftersom det prediktiva värdet är lågt och falsk trygghet kan skapas hos individer som trots normal bentäthet senare bryter sig.

8) *Finns resurser tillgängliga för diagnostik och behandling?*

I dag finns resurser för att ställa diagnos, men inte för en allmän screeningverksamhet.

9) *Identifieras de sjuka kontinuerligt?*

Frakturpatienter identifieras kontinuerligt, men en underdiagnostik sker sannolikt av kotfrakturpatienter.

10) Är kostnaden för screening balanserad med kostnaderna för sjukvården?

Svårt att säga då den exakta kostnaden för bentäthetsmätning inte går att uppskatta då den inte rutinmässigt är tillgänglig överallt.

Den sammantagna bedömningen när man analyserar frågan om screening måste bli ett klart nej till att rekommendera allmän screening med bentäthetsmätning för att förebygga frakturer i samhället. Viktigaste orsakerna är det faktum att det rör sig om en riskfaktoranalys och inte om att identifiera en sjukdom i tidigt skede. Således är det svårt att beräkna det prediktiva värdet av undersökningen, då incidensen av fraktur till stor del styrs av andra faktorer, speciellt hos den åldrade patienten. Till detta kommer oklarheter i mättekniker. Klart är däremot att det finns underlag för att utföra riktad screening i högriskgrupper och diagnostisera patientfall för att kunna föreslå frakturförebyggande åtgärder.

Låg bentäthet är en av de starkaste riskfaktorerna för osteoporosfraktur. Med bentäthetsmätningar fås en god uppfattning om denna riskfaktor hos en enskild patient. Värdet av att använda sådana analyser för att identifiera patienter till bl a läkemedelsprövningar är etablerat. Emellertid finns i dag inga data som tyder på att allmän screening med bentäthetsmätning skulle vara kostnadseffektiv. Frågan är då vilken roll som en sådan undersökning har i det kliniska arbetet.

Denna kunskap leder till att bentäthetsmätningar fyller en funktion i sjukvården, inte för allmän screening utan som riktad högriskscreening för utredning av en enskild patient, för att värdera en sekundär osteoporos eller för att som kliniker ta ställning till behandling med benspecifika läkemedel.

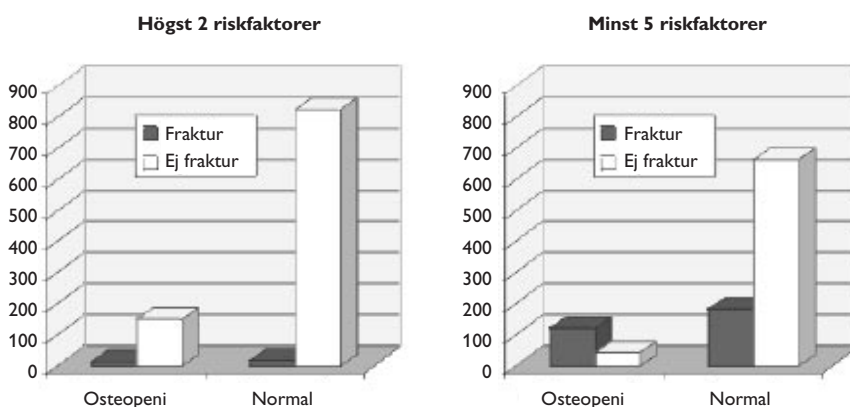
Konklusion

Det finns sålunda inget vetenskapligt underlag för att använda mätning av bentäthet som en screeningmetod för friska, medelålders personer.

Däremot har mätning av bentäthet en entydig roll i utredning av enskilda individer med flera riskfaktorer för att förutsäga deras frakturrisk. Evidensgrad 1.

Identifiering av patienter med hög risk för fraktur

Förutom låg bentäthet måste hänsyn tas till andra riskfaktorer, vilka även har betydelse för att bestämma kriterier för remiss till bentäthetsmätning (Referenstabell 4.5, Volym 2).



Figur 4.5 Exempel på vad som hänt efter en bentäthetsmätning hos 1 000 personer med liten risk för höftfraktur (högst 2 riskfaktorer) respektive 1 000 personer med hög risk (minst 5 riskfaktorer). Till vänster i lågriskfallet (3% fraktur på 10 år) får 12 individer med osteopeni eller sämre bentäthet fraktur medan 18 individer med normal bentäthet får fraktur. Till höger i högriskfallet (30% fraktur på 10 år) får 120 individer med osteopeni eller sämre bentäthet fraktur medan 180 individer med normal bentäthet får fraktur.

I Figur 4.5 visas en hypotetisk beräkning av effekterna av en kombination av bentäthetsmätningar och andra riskfaktorer för höftfraktur. Beräkningarna avser möjligheterna att förutspå uppkomsten av höftfrakturer under en 10-årsperiod efter en första undersökning med hjälp av bentäthetsmätning. I dessa exempel har en tänkt population på 1 000 kvinnor följts under 10 år. Odds ratios har beräknats från meta-analysresultat, vilken visat att 1 SD lägre bentäthet ger en 2,6 gångers ökning av den relativa risken [68]. Riskfaktorernas relativa betydelse är

tagna ur Cummings arbete från 1995 [14]. De båda exemplen visar att hos personer med i övrigt liten risk för benbrott har bentäthetsmätningen mycket liten förmåga att förutsäga höftfrakturer och att man felklassificerar många. Mäter man däremot bentäthet på dem som har många andra riskfaktorer (ärflighet, rökning, fysisk inaktivitet, falltendens, viktminskning, synbesvär, etc) ökar värdet av bentäthetsmätningen.

Referenser

1. Abrahamsen B, Hansen TB, Jensen LB, Hermann AP, Eiken P. Site of osteodensitometry in perimenopausal women: correlation and limits of agreement between anatomic regions. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(9):1471-9.
2. Ahmed AI, Ilic D, Blake GM, Rymer JM, Fogelman I. Review of 3,530 referrals for bone density measurements of spine and femur: evidence that radiographic osteopenia predicts low bone mass. *Radiology* 1998;207(3):619-24.
3. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: the OFELY cohort. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(4):683-90.
4. Ballard PA, Purdie DW, Langton CM, Steel SA, Mussurakis S. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in the seventh decade: osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive model? *Osteoporosis International* 1998;8(6):535-9.
5. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Archives of Internal Medicine* 1997;157(6):629-34.
6. Blake GM, Preston N, Patel R, Herd RJ, Fogelman I. Monitoring skeletal response to treatment which site to measure in the femur? *Journal of Clinical Densitometry* 2000;3(2):149-55.
7. Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C, Black DM. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002;13(5):358-65.
8. Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. *Osteoporos Int* 2000; 11(9):765-71.
9. Cardenas JL, Revilla M, Hernandez ER, Aguado F, Villa LF, Rico H. Comparison of three bone densitometry methods in osteoporotic women. *Calcified Tissue International* 1997;61(5):358-61.
10. Chandler JM, Zimmerman SI, Girman CJ, Martin AR, Hawkes W, Hebel JR, et al. Low bone mineral density and risk of fracture in white female nursing home residents. *Jama* 2000;284(8):972-7.
11. Chappard C, Berger G, Roux C, Laugier P. Ultrasound measurement on the calcaneus: influence of immersion time and rotation of the foot. *Osteoporosis International* 1999;9(4):318-26.
12. Chappard C, Camus E, Lefebvre F, Guillot G, Bittoun J, Berger G, et al. Evaluation of error bounds on calcaneal speed of sound caused by surrounding soft tissue. *Journal of Clinical Densitometry* 2000;3(2):121-31.
13. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up

- study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1997;12(7):1075-82.
14. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. [Review] [26 refs]. *American Journal of Medicine* 1995;98(2A):24S-28S.
15. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. [published erratum appears in *Lancet* 1996 Aug 10;348(9024):416]. *Lancet* 1996;348(9021):145-9.
16. Davis JW, Novotny R, Ross PD, Wasnich RD. Anthropometric, lifestyle and menstrual factors influencing size-adjusted bone mineral content in a multiethnic population of premenopausal women. *J Nutr* 1996;126(12):2968-76.
17. Davis JW, Novotny R, Wasnich RD, Ross PD. Ethnic, anthropometric, and lifestyle associations with regional variations in peak bone mass. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(2):100-5.
18. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on winter-time and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115(7):505-12.
19. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(5):1140-5.
20. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998;13(10):1587-93.
21. Diessel E, Fuerst T, Njeh CF, Hans D, Cheng S, Genant HK. Comparison of an imaging heel quantitative ultrasound device (DTU-one) with densitometric and ultrasonic measurements. *British Journal of Radiology* 2000;73(865):23-30.
22. Dinc H, Sadikoglu Y, Savci G, Demirci A, Tuncel E. Bone mineral density measurement by quantitative computed tomography in a normal Turkish population. *European Journal of Radiology* 1995; 21(2):79-83.
23. D ppe H, Gardsell P, Nilsson B, Johnell O. A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int* 1997;60(2):171-4.
24. Engelke K, Grampp S, Gluer CC, Jergas M, Yang SO, Genant HK. Significance of QCT bone mineral density and its standard deviation as parameters to evaluate osteoporosis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1995;19(1):111-6.
25. Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporosis International* 1996;6(6):432-6.
26. Feltrin GP, Nardin M, Marangon A, Khadivi Y, Calderone M, De Conti G. Quantitative ultrasound at the hand phalanges: comparison with quantitative computed tomography of the lumbar spine in postmenopausal women. *European Radiology* 2000;10(5):826-31.

27. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis International* 2000;11(4):321-30.
28. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Does quantitative ultrasound imaging enhance precision and discrimination? *Osteoporosis International* 2000;11(5):425-33.
29. Funke M, Kopka L, Vosschenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 1995;194(1):77-81.
30. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporosis International* 1998;8(6):563-9.
31. Glüer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, et al. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings [see comments]. *Radiology* 1996;199(3):725-32.
32. Gnudi S, Malavolta N, Ripamonti C, Caudarella R. Ultrasound in the evaluation of osteoporosis: a comparison with bone mineral density at distal radius. *British Journal of Radiology* 1995;68(809):476-80.
33. Gnudi S, Ripamonti C, Malavolta N. Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11(6):518-23.
34. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in post-menopausal women. [Review] [40 refs]. *Osteoporosis International* 1995;5(6):413-8.
35. Grampp S, Henk C, Lu Y, Krestan C, Resch H, Kainberger F, et al. Quantitative US of the calcaneus: cutoff levels for the distinction of healthy and osteoporotic individuals. *Radiology* 2001;220(2):400-5.
36. Grampp S, Henk CB, Fuerst TP, Lu Y, Bader TR, Kainberger F, et al. Diagnostic agreement of quantitative sonography of the calcaneus with dual X-ray absorptiometry of the spine and femur. *AJR. American Journal of Roentgenology* 1999;173(2):329-34.
37. Grampp S, Lang P, Jergas M, Gluer CC, Mathur A, Engelke K, et al. Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(10):1566-76.
38. Greenspan SL, Bouxsein ML, Melton ME, Kolodny AH, Clair JH, Delucca PT, et al. Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies [published erratum appears in *J Bone Miner Res* 1997 Nov;12(11):1957]. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(8):1303-13.
39. Guglielmi G, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, et al. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *European Radiology* 1999;9(8):1632-7.

40. Gulam M, Thornton MM, Hodsman AB, Holdsworth DW. Bone mineral measurement of phalanges: comparison of radiographic absorptiometry and area dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 2000; 216(2):586-91.
41. Hadji P, Hars O, Wuster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, et al. Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone. *Maturitas* 1999;31(3): 221-6.
42. Hagiwara S, Engelke K, Takada M, Yang SO, Grampp S, Dhillon MS, et al. Accuracy and diagnostic sensitivity of radiographic absorptiometry of the second metacarpal. *Calcified Tissue International* 1998;62(2):95-8.
43. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348(9026):511-4.
44. Hasegawa Y, Kushida K, Yamazaki K, Inoue T. Volumetric bone mineral density using peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporosis International* 1997;7(3):195-9.
45. He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CE, et al. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporosis International* 2000;11(4):354-60.
46. Heaney RP, Avioli LV, Chesnut CH, 3rd, Lappe J, Recker RR, Brandenburger GH. Ultrasound velocity, through bone predicts incident vertebral deformity. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(3):341-5.
47. Heneghan JP, Kirke PN, Murphy BL, Darcy E, Daly L, Bourke GJ, et al. Evaluation of quantitative CT vertebral bone mineral density measurement and the Singh index in elderly females with hip fractures--a case control study. *British Journal of Radiology* 1997;70(837):923-8.
48. Henry YM, Eastell R. Ethnic and gender differences in bone mineral density and bone turnover in young adults: effect of bone size. *Osteoporosis Int* 2000;11(6):512-7.
49. Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcified Tissue International* 1998;63(5):380-4.
50. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Risk factors for peri-menopausal fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000;11(3):219-27.
51. Ishikawa K, Ohta T. Radial and metacarpal bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound bone mass in normal Japanese women. *Calcified Tissue International* 1999;65(2):112-6.
52. Jergas M, Breitenseher M, Gluer CC, Yu W, Genant HK. Estimates of volumetric bone density from projectional measurements improve the discriminatory capability of dual X-ray absorptiometry. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(7): 1101-10.
53. Joly J, Westhovens R, Borghs H, Peeters H, Tirry J, Nijs J, et al. Reference

- curve and diagnostic sensitivity for a new ultrasound device for the phalanges [correction of phalan-ages], the DBMsonic 1200, in Belgian women. *Osteoporosis International* 1999;9(4):284-9.
54. Jørgensen HL, Hassager C. Improved reproducibility of broadband ultrasound attenuation of the os calcis by using a specific region of interest. *Bone* 1997;21(1):109-12.
55. Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. *British Journal of Radiology* 1998;71(848):861-7.
56. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis Int* 1994;4(6):368-81.
57. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture derived from relative risks: an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporosis Int* 2000;11(2):120-7.
58. Kiel DP, Hannan MT, Broe KE, Felson DT, Cupples LA. Can metacarpal cortical area predict the occurrence of hip fracture in women and men over 3 decades of follow-up? Results from the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2001;16(12):2260-6.
59. Krestan CR, Grampp S, Resch-Holeczke A, Henk CB, Imhof H, Resch H. Diagnostic disagreement of imaging quantitative sonography of the calcaneus with dual X-ray absorptiometry of the spine and femur. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(1):213-6.
60. Kröger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E, et al. Pre-diction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(2):302-6.
61. Kroke A, Klipstein-Grobusch K, Bergmann MM, Weber K, Boeing H. Influence of body composition on quantitative ultrasound parameters of the os calcis in a population-based sample of pre- and postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 2000;66(1):5-10.
62. Lang TF, Augat P, Lane NE, Genant HK. Trochanteric hip fracture: strong association with spinal trabecular bone mineral density measured with quantitative CT. *Radiology* 1998;209(2):525-30.
63. Langton CM, Langton DK. Comparison of bone mineral density and quantitative ultrasound of the calcaneus: site-matched correlation and discrimination of axial BMD status. *British Journal of Radiology* 2000;73(865):31-5.
64. Langton CM, Langton DK, Beardsworth SA. Comparison of accuracy and cost effectiveness of clinical criteria and BUA for referral for BMD assessment by DXA in osteoporotic and osteopenic perimenopausal subjects. *Technology & Health Care* 1999;7(5):319-30.
65. Laval-Jeantet AM, Bergot C, Williams M, Davidson K, Laval-Jeantet M. Dual-energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with vertebral dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Calcified Tissue International* 1995;56(1):14-8.

66. Lee SH, Dargent-Molina P, Breart G. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 2002;17(5):817-25.
67. Link TM, Majumdar S, Konermann W, Meier N, Lin JC, Newitt D, et al. Texture analysis of direct magnification radiographs of vertebral specimens: correlation with bone mineral density and biomechanical properties. *Academic Radiology* 1997;4(3):167-76.
68. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj* 1996;312(7041):1254-9.
69. Martin JC, Reid DM. Appendicular measurements in screening women for low axial bone mineral density. *British Journal of Radiology* 1996;69(819):234-40.
70. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, Abrams KR, Clarke M. Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women: the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int* 2002;13(1):89-96.
71. McGuigan FE, Armbrecht G, Smith R, Felsenberg D, Reid DM, Ralston SH. Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COL1A1 genotyping: a prospective, population-based study in men and women. *Osteoporos Int* 2001;12(2):91-6.
72. McKay HA, Petit MA, Khan KM, Schutz RW. Lifestyle determinants of bone mineral: a comparison between prepubertal Asian- and Caucasian-Canadian boys and girls. *Calcif Tissue Int* 2000;66(5):320-4.
73. Mele R, Masci G, Ventura V, de Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Os-teoporosis International* 1997;7(6):550-7.
74. Melin A, Wilske J, Ringertz H, Saaf M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(9):1190-6.
75. Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fractures. *Osteoporosis International* 1999;9(1):24-8.
76. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Edelstein D, Walker RE, Lydick E, et al. Phalangeal bone density and hip fracture risk. *Archives of Internal Medicine* 1997;157(4):433-8.
77. Nairus J, Ahmadi S, Baker S, Baran D. Quantitative ultrasound: an indicator of osteoporosis in perimenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry* 2000; 3(2):141-7.
78. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, et al. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *Bmj* 1993;307(6912): 1111-5.
79. Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol* 2001;153(6):587-95.

80. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144(3):255-63.
81. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Sources of variability in bone mineral density measurements: implications for study design and analysis of bone loss. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(1):124-35.
82. Nijs J, Westhovens R, Joly J, Cheng XG, Borghs H, Dequeker J. Diagnostic sensitivity of peripheral quantitative computed tomography measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 1998;22(6):659-64.
83. Patel R, Collins D, Bullock S, Swaminathan R, Blake GM, Fogelman I. The effect of season and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy women: a double-masked crossover study. *Osteoporos Int* 2001;12(4):319-25.
84. Pluijm SM, Graafmans WC, Bouter LM, Lips P. Ultrasound measurements for the prediction of osteoporotic fractures in elderly people. *Osteoporosis International* 1999;9(6):550-6.
85. Pluskiewicz W, Drozdowska B. Ultrasonic measurement of the calcaneus in Polish normal and osteoporotic women and men. *Bone* 1999;24(6):611-7.
86. Ross PD, Huang C, Davis JW, Wasnich RD. Vertebral dimension measurements improve prediction of vertebral fracture incidence. *Bone* 1995;16(4 Suppl):257S-262S.
87. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPI-DOS Prospective Study. *Osteoporosis International* 1998; 8(3):247-54.
88. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, 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.
89. Smyth PP, Adams JE, Whitehouse RW, Taylor CJ. Application of computer texture analysis to the Singh Index. *British Journal of Radiology* 1997;70:242-7.
90. Stegman MR, Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM. The association of patellar ultrasound transmissions and forearm densitometry with vertebral fracture, number and severity: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporosis International* 1996; 6(2):130-5.
91. Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Comparison of speed of sound ultrasound with single photon absorptiometry for determining fracture odds ratios. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(3): 346-52.
92. Stewart A, Reid DM. Precision of quantitative ultrasound: comparison of three commercial scanners. *Bone* 2000; 27(1):139-43.
93. Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound or clinical risk factors--which best identifies women at risk of osteoporosis? *British Journal of Radiology* 2000; 73(866):165-71.

94. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55(2):140-2.
95. Stewart A, Walker LG, Porter RW, Reid DM, Primrose WR. Predicting a second hip fracture [see comments]. *Journal of Clinical Densitometry* 1999;2(4):363-70.
96. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turn-over in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):3817-25.
97. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996; 11(2):293-7.
98. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000; 11(2):134-40.
99. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *British Journal of Radiology* 2000;73(865):14-22.
100. Tsuzuku S, Niino N, Ando F, Shimokata H. Bone mineral density obtained by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in middle-aged and elderly Japanese. *Journal of Epidemiology* 2000;10(1 Suppl):S39-45.
101. Wang SF, Chang CY, Shih C, Teng MM. Evaluation of tibial cortical bone by ultra-sound velocity in oriental females. *British Journal of Radiology* 1997;70(839):1126-30.
102. Weiss M, Ben-Shlomo A, Hagag P, Ish-Shalom S. Discrimination of proximal hip fracture by quantitative ultrasound measurement at the radius. *Osteoporosis International* 2000;11(5):411-6.
103. Versluis RG, Vismans FJ, van de Ven CM, Springer MP, Petri H. Radiographic absorptiometry of the phalanges as a screening instrument to detect osteoporosis of the hip. *Acta Radiologica* 1999; 40(4):418-21.
104. Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(1):97-103.
105. Yang RS, Liu TK, Dorey FJ, Chieng PU. Bone mineral density in Chinese elderly women with hip fracture. *Calcified Tissue International* 1996;58(6):385-9.

5. Biokemiska och genetiska markörer

Kan osteoporos diagnostiseras med hjälp av markörer?

Kan markörer förutsäga förlust av benmassa?

Kan markörer förutsäga risk för fraktur?

Inledning

Biokemiska markörer för benomsättningen omfattar ett flertal ämnen som frisätts av skelettets celler, eller grundsubstans (matrix), vid omsättning av moget ben, så kallad remodelering. De bildas antingen som ett led i nybildningen av benet (formationen), alternativt som biprodukter vid nedbrytningen (resorptionen) av benet. Dessa markörer cirkulerar i blodet och utsöndras i urinen. Förhoppningar har knutits till att dessa markörer skulle kunna bidra till att hitta individer med risk för osteoporos, underlätta diagnos och förutsäga effekten av osteoporosbehandling. Det senare vore av värde eftersom förändring av bentätheten ofta kräver två års observation innan de blir signifikanta. Om detta är möjligt kan man eventuellt anpassa behandlingen eller öka patientens följsamhet till ordinationerna.

Skelettets omsättning

Det mogna skelettet omsätts hela livet genom den ovan nämnda remodeleringsprocessen. Detta är en noggrant reglerad cellbiologisk serie av händelser som startar med att osteoklasterna resorberar ben, vilket följs av att osteoblasterna bildar ben. En sådan cykel kan pågå några månader och sker på otaliga mikroskopiska ytor i hela skelettet. Processen är nödvändig för att omsätta och förnya benstrukturer och för att skelettet ska kunna svara på de kalciumreglerande hormonerna och frisätta mineraler från benvävnaden.

Osteoporos utvecklas när balansen i dessa remodeleringscykler är negativ. Oftast rör det sig om ökad osteoklastaktivitet med åtföljande förlust i den enskilda remodeleringscykeln. Med åren anrikas dessa lokala små bendefekter och benbalkar tunnas ut, osteoporosen blir ett faktum.

Genom att analysera ämnen som produceras i dessa två faser av remodelering, nedbrytning (resorption) och benbildning (formation), skulle det teoretiskt kunna vara möjligt att utvärdera den samlade balansen i nedbrytningen och uppbyggandet av ben. De biokemiska markörerna för benomsättning delas in i formationsmarkörer respektive resorptionsmarkörer.

Biokemiska markörer

De benformationsmarkörer som huvudsakligen används är osteokalcin (OC), benspecifikt alkaliskt fosfatas (BALP), och prokollagen typ I carboxypeptid (P1CP). Samtliga formationsmarkörer analyseras i serumprover.

De benresorptionsmarkörer som huvudsakligen används är, förutom kalciumutsöndring och hydroxyprolin, alla fragment av de tvärbindingar som bildas i moget kollagen. Dessa frisätts vid bennedbrytningen och utsöndras mer eller mindre intakta via urinen. Här ingår pyridinolin (PyR), deoxy-pyridinolin (D-Pyr), N-terminal crosslink (NTx), och C-terminal crosslink (CTx). Resorptionsmarkörerna kan huvudsakligen analyseras i urin, initialt genom HPLC (högtrycksvätskekromatografi), men de senaste åren även via enzymatiska analyser. För CTx finns nu även data utförda på serumanalyser.

Problemet med de biokemiska markörerna har alltid varit den stora inter- och intraindividuell variationen. Det finns både en variation över dygnet och över året. Variationerna skiljer lite mellan de olika markörerna men kan uppgå till så mycket som 30 procent i dag-till-dag-variation för en enskild patient.

Genetiska markörer

I dag pågår även mycket forskning för att identifiera den genetiska bakgrunden till osteoporos. Kliniskt användbara genetiska markörer skulle i så fall kunna identifiera personer med ökad frakturrisik. Detta fält är

emellertid ännu inte så avancerat att man kan tala om kliniskt användbara markörer, varför någon utvärdering av studier inte gjorts.

Metod

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i Medline från 1966 på biokemiska benmarkörer i kombination med söktermer för osteoporos, bentäthet, fraktur samt med begränsningar avseende studietyp. Dessutom har en specifik sökning gjorts på säsongsvariation och biokemiska markörer. För en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier hänvisas till Appendix 5.

Selektion av studier

Inklusion: Biokemiska markörer vid postmenopausal osteoporos, manlig osteoporos och vid kortisoninducerad osteoporos samt prediktion av terapi svar vid behandling med anti-resorptiva farmaka.

Exklusion: Studier utan engelska abstrakt. Annan sekundär osteoporos än kortison. Prediktion med uppföljning kortare tid än 2 år.

Resultat

Diagnos av osteoporos med biokemiska benmarkörer

I litteratursökningen identifierades fyra tvärsnittsstudier, varav en populationsbaserad, omfattande 653 personer i den största och 77 i den minsta studien [8,4,13,21]. I studierna jämfördes nivåer av biokemiska markörer med bentäthetsvärden. Generellt visar dessa studier att det finns en relation mellan bentäthet och markörnivåer hos kvinnor efter menopaus. Denna relation är starkast för resorptionsmarkörerna. Ju högre nivåer av markörer, som talar för ökad omsättning, ju lägre var bentätheten. Detta samband har inte tydligt kunnat visas vad gäller kvinnor före menopaus eller män. Generellt gäller dock att spridningarna är så stora att det i studierna inte går att i det enskilda fallet direkt översätta markörer till bentäthet, som osteoporosdiagnostiken är baserad på.

Konklusion

Det saknas evidens i litteraturen för att biokemiska markörer kan användas för att ställa diagnosen osteoporos. Höga nivåer av främst resorptionsmarkörer hos postmenopausala kvinnor kan dock vara korrelerade till låg bentäthet. Evidensgrad 2.

Prediktion av benförlust

Ett stort antal studier har försökt visa på det prediktiva värdet av benmarkörer för att identifiera patienter med risk för förlust av benmassa. Nio prospektiva kohortstudier med uppföljning mellan 1 och 13 år är inkluderade [2,5,9,10,12,14,15,16,22]. Resultaten är varierande. Vissa finner ingen relation medan andra studier visar på tydligt samband. Generellt kan man slå fast att sambandet är tydligast hos kvinnor efter menopaus, och att det tycks vara starkast för resorptionsmarkörer. Återigen är spridningarna stora och den eventuella prediktionen är svår i det enskilda fallet.

Konklusion

Det finns svagt evidens för att höga nivåer av biokemiska markörer innebär ökade benförluster framgent i det enskilda fallet. Studierna har delvis givit motstridiga resultat. Evidensgrad 3.

Frakturprediktion

Den kanske intressantaste aspekten på biokemiska markörer är huruvida de kan användas oberoende av eller tillsammans med bentäthetsmätningar för att prediktera fraktur. Vi har granskat fem prospektiva kohortstudier [1,11,17,18,19] och fyra nested fall–kontrollstudier [3,6,7,20]. Återigen varierar resultaten mellan olika studier. Flera nested fall–kontrollstudier visar att förhöjda nivåer av markörer, främst resorptionsmarkörer, medför ökad risk för höftfraktur, oberoende av bentäthet. Således borde en kombination av bentäthetsmätning och resorptionsmarkör vara det bästa sättet att förutsäga fraktur.

Konklusion

Biokemiska benmarkörer kan användas för att prediktera absolut risk för fraktur, tillsammans med bentäthetsmätningar. Framför allt gäller detta studier av prediktion av höftfraktur och benresorptionsmarkörer hos äldre postmenopausala kvinnor. Evidensgrad 1.

Det är dock ännu inte klart hur dessa analyser ska användas i klinisk praxis.

Monitorering av anti-resorptiv behandling

I så gott som alla behandlingsstudier har man analyserat biokemiska markörer. Det är klart visat att biokemiska markörer kan användas för att följa olika läkemedels behandlingseffekt på skelettsammansättningen, dvs om benomsättningshastigheten ökar eller minskar. Vid effektiv anti-resorptiv behandling med t ex bisfosfonat eller östrogen ser man alltid en signifikant sänkning (40–60 procent) av främst resorptionsmarkörerna redan inom några månader. Spridningarna är dock stora och effekter syns tydligast i patientgrupper och inte hos individuella patienter.

Genetiska markörer för osteoporosutveckling

Ett flertal tvillingstudier har visat att det finns en stark genetisk komponent som påverkar den maximala bentätheten (peak bone mass), som individen kan uppnå i ungdomen. Vidare finns ett antal frakturepidemiologiska studier som klart visar att ärftlighet är en oberoende riskfaktor för fraktur. Många studier har försökt förklara den genetiska bakgrunden till bentätheten. Det finns tillstånd med monogenetiska defekter som leder till ökad frakturfrekvens som t ex muterat kollagen typ I vid osteogenesis imperfekta, och mutation i lipoproteinrelaterade receptors-genen vid osteoporosis-pseudoglioma. Men att leta efter dessa mutationer är mer att se som utredning av speciella skelettsjukdomar än som ett led i frakturprediktion vid postmenopausal eller åldersbetingad osteoporos. Vid dessa tillstånd är det i stället polygenetiska mekanismer som ligger bakom, dels för aktuell benmassa och dels risk för fraktur oberoende av benmassa. Ett mycket stort antal studier har vid det här laget försökt att identifiera vilka gener som reglerar bentätheten för att framgent ha

möjlighet att konstruera analyser av batterier av gener som kan ge information om osteoporosbenägenhet, och kanske även patientens förmåga att svara på vissa farmaka (farmakogenetik). De tekniker som använts har varit kopplingsstudier i familjer med osteoporos. Här har man identifierat locus på ett flertal kromosomer. Dessa loci visar relation till bentäthet men det är ännu oklart vilka gener som ansvarar för relationen.

Den mest använda tekniken för att studera den genetiska komponenten vid osteoporosutveckling är att undersöka relationen mellan naturligt förekommande polymorfier i kandidatgener med bentäthet eller med frakturfrekvens. Ett stort antal sådana polymorfier har publicerats. Mest studerade är polymorfier i vitamin D-receptorn, kollagen typ I promotorn, samt generna för östrogenreceptor alpha och genen för TGF-beta. Sammanfattningsvis kan man konstatera att data inte är entydiga. Olika grupper finner varierande resultat och den troliga orsaken till detta är dels att det ofta rör sig om små grupper av undersökta individer och dels att det kan röra sig om olika etniska grupper. Studier av genetiska markörer är ett mycket intensivt forskningsområde för närvarande, men i dagsläget är det mycket långt till klinisk användbarhet.

Referenser

1. Åkesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Sernbo I, Johnell O, Gardsell P, et al. Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: a retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1823-9.
2. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14(8):1404-10.
3. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women: the EPIDOS study. *Bone* 2000;27(2):283-6.
4. De Leo V, Ditto A, la Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;66(4):263-7.
5. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int* 1996;59(5):328-33.
6. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Breart G, Meunier PJ, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998; 8(6):563-9.
7. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1531-8.
8. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.
9. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1614-21.
10. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: a 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996;6(5):399-406.
11. Lo Cascio V, Bertoldo F, Gambaro G, Gasperi E, Furlan F, Colapietro F, et al. Urinary galactosyl-hydroxylysine in postmenopausal osteoporotic women: A potential marker of bone fragility. *J Bone Miner Res* 1999;14(8):1420-4.
12. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas C, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1583-95.

13. Mariconda M, Pavia M, Colonna A, Angelillo IF, Marsico O, Sanzo F, et al. Appendicular bone density, biochemical markers of bone turnover and lifestyle factors in female teachers of Southern Italy. *Eur J Epidemiol* 1997;13(8):909-17.
14. Mazzuoli G, Acca M, Pisani D, Diacinti D, Scarda A, Scarnecchia L, et al. Annual skeletal balance and metabolic bone marker changes in healthy early postmenopausal women: results of a prospective study. *Bone* 2000;26(4):381-6.
15. Miura H, Yamamoto I, Yuu I, Kigami Y, Ohta T, Yamamura Y, et al. Estimation of bone mineral density and bone loss by means of bone metabolic markers in postmenopausal women. *Endocr J* 1995;42(6):797-802.
16. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998;13(2):297-302.
17. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993;91(4):1769-74.
18. Takahashi M, Kushida K, Hoshino H, Ohishi T, Inoue T. Evaluation of bone turnover in postmenopause, vertebral fracture, and hip fracture using biochemical markers for bone formation and resorption. *J Endocrinol Invest* 1997;20(3):112-7.
19. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* 2000;11(2):134-40.
20. van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *Bmj* 1996;312(7029):482-3.
21. Yilmaz N, Bayram M, Erbagci AB, Kilincer MS. Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(2):137-43.
22. Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, Morioka S, Kasamatsu T, Cooper C. Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck: the Taiji study. *Calcif Tissue Int* 1999;65(3):198-202.

6. Fysisk aktivitet

Är fysisk aktivitet av betydelse för vår benmassa och för förekomst av frakturer?

Kan fysisk aktivitet öka, bibehålla och/eller minska förlusten av benmassa och i förlängningen ha inverkan på fraktur förekomst?

Vilken form av fysisk aktivitet kan ha inverkan på benmassan?

För vilka åldersgrupper kan fysisk aktivitet ha betydelse?

Vilken effekt har fysisk aktivitet på personer med låg bentäthet?

Är det skillnad mellan män och kvinnor avseende effekten av fysisk aktivitet?

Inledning

Den totala fysiska aktiviteten är hur mycket människor rör sig på väg till och från arbetet, under arbetet, i hemmet och under fritidssysselsättningar. I det moderna västerländska samhället har man systematiskt och framgångsrikt verkat för att vi i vår vardagliga gärning inte ska behöva anstränga oss fysiskt [12]. Andelen vuxna som motionerar har dock ökat under de senaste decennierna [12], huruvida detta kan tas som indikator på att den totala fysiska aktiviteten ökat i befolkningen är dock i högsta grad tveksamt [13].

En av anledningarna till att förekomsten av benskörhet har ökat kan vara förändrad livsstil med minskad fysisk aktivitet. Det är därför viktigt att klargöra effekten av fysisk aktivitet som både förebyggande och behandlande åtgärd.

Vid värdering av den fysiska aktivitetens effekt på hälsan och benmassan måste man ta hänsyn till flera faktorer som kan påverka resultaten. Personer som är fysiskt aktiva kan skilja sig från andra också i andra avseenden. Människor med god hälsa, god muskelstyrka och bra

matvanor är troligen mer fysiskt aktiva än andra [28]. Det skulle exempelvis kunna vara möjligt att människor som inte röker är mer fysiskt aktiva än rökare.

Det är därför väsentligt att noga värdera vilken population man har studerat och jämfört med, hur den fysiska aktiviteten är upplagd (typ av träning, intensitet, dosering, längd och träningsperiod) för interventionsstudier eller registrerad för kohortstudier och hur effektmålen är valda i förhållande till den fysiska aktiviteten. Registrering och eventuell justering för störande faktorer (confounders) är betydelsefullt vid värdering av studiens kvalitet [21].

Vid immobilisering uppstår förlust av benmassan [27]. Det är därför logiskt att utgå ifrån att det finns ett samband mellan fysisk aktivitet och olika nivåer av benmassa/bentäthet. Effekten av fysisk träning verkar vara lokal och specifik. Hos professionella tennisspelare ser man högre benmassa i "slagarmen" än i den icke dominanta armen [35,48].

Överdriven träning hos kvinnor kan leda till utebliven menstruation med en minskning av benmassan som följd [10,26]. Även hos män med mycket hög träningsintensitet kan man se en minskning av könshormonerna [20,64]. Hos långdistanslöpare med träningsnivåer på mer än 70 km per vecka kan man finna lägre benmassa än hos kontroller [25]. Likaså kan en kortvarig men ytterst intensiv träningsperiod ge upphov till mikroskador resulterande i stressfrakturer [41].

Det är svårt att finna god dokumentation på effekter av fysisk aktivitet [5]. Observationsstudier kan vara hypotesgenererande. Men det kan icke uteslutas att fysisk aktivitet kan vara en markör för exempelvis god hälsa, adekvat matintag, god muskelstyrka och hög benmassa, och inte har något direkt orsakssamband med ökad benmassa och minskad frakturfrekvens.

Verkningsmekanism

Benets struktur och täthet är avhängigt av aktivitetsförhållandet mellan celler som "känner av" mekanisk belastning (osteocyter) och celler som bygger upp ben (osteoblaster) eller är bennedbrytande (osteoklaster). Cellernas aktivitet styrs i sin tur av hormoner och är även beroende av näringsstillståndet i kroppen. Även biomekaniska krafter och muskula-

turen spelar en stor roll i utformningen av benvävnaden [16]. Störst effekt på benbildningen uppnås vid kraftig, snabb och ojämn (varierad) belastning, medan bevarande av benmassa anses vara beroende av kontinuerlig vikt bärande stimulans. Detta bör utnyttjas vid utformning av träning [39].

Metod

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i omgångar i Medline från 1966 med olika söktermer för fysisk aktivitet respektive balansträning i kombination med olika söktermer för osteoporos, bentäthet, fraktur och fall samt begränsningar har gjorts till olika studietyper. Sökningar på ett antal författarnamn har även gjorts. För en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier se Appendix 5.

Studiedesign

Först och främst har vi i denna översikt inkluderat interventionsstudier. I andra hand har prospektiva kohortstudier tagits med. I åldersgruppen under 20 år finns det få interventionsstudier och därför har även några fall-kontrollstudier inkluderats. Inklusionen av interventionsstudierna baserades på att randomiseringsförfarandet gjorts tillfredsställande.

Studiepopulation

Studier på vita kvinnor och män indelade i följande åldersgrupper, och studerade var för sig, inkluderades:

- Barn/tonåringar (under 20 år)
- Premenopausala kvinnor (20–50 år)
- Postmenopausala kvinnor (50–65 år)
- Äldre kvinnor (över 65 år)
- Män.

Dessutom utgör följande kategorier separata grupper:

- Aktiva idrottsutövare
- Osteoporospatienter.

Små studiepopulationer har även accepterats i vissa fall.

Intervention/Exposition

I expositionsstudier följs de olika aktiviteterna ofta upp genom intervju av deltagarna eller med frågeformulär och hos barn ibland med kontrollfrågor till familjemedlemmar eller lärare. Interventionen kan vara i form av träning under övervakning eller träning på egen hand. Acceptabelt deltagande (compliance) till träningen är satt till minst 70 procent [37]. Acceptabel uppföljningstid är satt till 12 månader, men i gruppen barn/tonåringar accepteras kortare uppföljningstid (6 månader). Gränsen för bortfall sattes till 30 procent. Dock inkluderades några långtidsstudier med större bortfall. Dessa studier studerade kvarstående effekt hos äldre från träning i barn- och ungdomsåren. De flesta studierna är korrigerade för kostintag (kalcium och vitaminer) och östrogenbehandling. I varierande grad har man registrerat och justerat för rökning, alkohol, längd/vikt och pubertetsstatus.

Övningar som syftar till påverkan på skelettet

Det finns studier på en mängd olika former av fysisk träning. De vanligaste formerna, både i observationsstudierna och interventionsstudierna är regelbunden gångträning, aerobics, jogging, hopp, styrketräning, tyngdlyftning, träning med vikter, ”skolgymnastik”, cykling och simning. Tennis, rodd, balett, skidåkning, maratonlöpning är aktiviteter som oftast har studerats hos aktiva idrottare.

Resultatmått

Studierna på fysisk aktivitet har antingen fraktur eller surrogatmåten benmassa (BMC) och bentäthet (BMD) som resultatmått. Den fysiska aktiviteten kan förutom att möjligtvis ha påverkan på benmassan också ha inverkan på frakturfrekvens genom förbättrad balans, muskelstyrka, muskelkoordination, vilka också de kan räknas som surrogatmått.

Resultatmättet är företrädesvis angivet i form av genomsnittlig förändring av BMD eller BMC i träningsgrupp jämfört med kontrollgrupp. Använda mätmetoder är DXA eller ultraljud. Mätlokalisationer är ländrygg, höft, handled, underarm, hälben och helkroppsmätning. Några få studier har fraktur som resultatmått, som höftfraktur och morfometrisk mätta kotfrakturer.

BMD som mått på tillväxt hos barn och ungdomar är dock diskutabelt [52]. Det kan utgöra ett mer generellt mått på storlek av den mätta individen. I denna ålder kan det vara bättre att mäta BMC. Av praktiska skäl är mätning av ländrygg bättre än mätning av höft i denna åldersgrupp. Bentäthetsvärdena bör anges i Z-score i denna åldersgrupp.

Retrospektiva studier, studier med kortare uppföljningstid än ovan angivet, studier utförda på icke vita och studier utförda på prematura barn och spädbarn exkluderades.

Resultat

Barn/tonåringar (upp till 20 år)

Fyra randomiserade kontrollerade studier med uppföljningstider på sju, åtta och tio månader är inkluderade [7,17,43,44]. Interventionen har utgjorts av vikt bärande övningar (hopp, aerobics, viktlyftning och skolgymnastik) i åldersgruppen 6–10 år. I samtliga fyra finner man en positiv korrelation mellan intervention och ökning av bentäthet mätt vid interventionens slut. Studierna har svagheter i randomiseringsprocessen.

Sju prospektiva kohortstudier som inkluderades, har värderat sambandet mellan egenrapporterad fysisk aktivitet före, under, efter puberteten och benmassa i åldern 6–18 år med upp till 11 års uppföljningstid [1,33,40, 59–61,63]. Tre av studierna följde personer till 30 års ålder med upp till 15 års uppföljning. Dessa studier som sträcker sig över långa tidsperioder, har delvis stora bortfall.

Den fysiska aktiviteten karaktäriseras som ”självvald”–”daglig”–”allmän fysisk aktivitet” och registreras med hjälp av validerade frågeformulär och uppskattas i förhållande till hur ofta aktiviteten har utförts. Bentätheten är angiven med BMD/BMC i ländrygg, höft, underarm och helkropp. De flesta studierna är justerade för ålder, vikt, kön och eventuellt livsstilsfaktorer som kalciumintag och rökning.

Studierna visar att regelbunden fysisk aktivitet minst 2–3 gånger per vecka i minst 30 minuter, har en positiv effekt på bentätheten i framför allt höft och ländrygg hos både flickor och pojkar.

Den generella ökningen av benmassan är störst runt puberteten, medan tilläggs effekten av fysisk aktivitet i några studier är mest uttalad före puberteten, i andra runt eller just efter att puberteten startat.

Konklusion

Interventionsstudierna är generellt av svag kvalitet pga dåliga randomiseringsprocesser och korta uppföljningstider, kohortstudierna är av måttlig kvalitet. Tillsammans ger de likväl stöd till hypotesen att ökad fysisk aktivitet före och under puberteten ger en ökning av bentätheten hos flickor och pojkar. Långtidsuppföljning visar att effekten sannolikt kvarstår i ung vuxen ålder. Evidensgrad 2.

Premenopausala kvinnor (20–50 år)

Tre randomiserade kontrollerade studier [23,24,57], en kontrollerad studie utan adekvat randomisering [65] och en prospektiv kohortstudie [51] är inkluderade.

Interventionen varierar från 18 månader till 4 år, deltagarantalet från 30 till 80. Interventionen bestod av träning med vikter, styrketräning, aerobisk träning med hopp, eller joggning. Två av studierna omfattar en uppföljningstid efter själva interventionen, utan eller med fortsatt träning på egen hand.

Resultatmått är förändring av bentäthet (vanligast i ländrygg och höft) hos interventionsgruppen jämfört med kontroller efter interventionen. Studierna visar varierande effekt av interventionen. Tre av studierna rapporterar en liten effekt (1–2 procents ökning i BMD jämfört med kontroller) främst på vikt bärande skelett (ländrygg och höft).

En studie finner att träningseffekten upprätthålls i åtta månader vid fortsatt träning utanför studieprotokollet, medan en annan studie rapporterar att effekten försvinner efter sex månader utan träning.

Den prospektiva kohortstudien sträckte sig över 3,4 år. Bentätheten mättes var sjätte månad och var positivt korrelerad till egen vald fysisk aktivitet.

Tre systematiska litteraturgenomgångar/metaanalyser har tagits med [14,62,66]. Dessa har haft något andra inklusionskriterier än som

använts i detta kapitel. Bland annat har studier med kortare uppföljningstid inkluderats och ingen hänsyn tagits till stora bortfall. Analyserna omfattar små och mycket heterogena studier. Därför understryks att resultaten, i den grad de visar på positiva effekter av träning, måste tolkas med stor försiktighet.

Konklusion

Det är små och osäkra effekter på bentäthet av fysisk träning hos friska premenopausala kvinnor. Det är osäkert om en eventuell träningseffekt kvarstår i perioder utan träning. Evidensgrad 3.

Postmenopausala kvinnor (50–65 år)

Elva randomiserade kontrollerade studier (RCT) är inkluderade med grupper om 15 till 168 deltagare och interventionstid på 1–2 år med olika former av träning (viktbärande aktivitet (WBA) som ”gångträning”, aerobisk träning, uthållighets- och styrketräning) [2,9,19,22,34,36,46,50,53,55,58].

Resultatmått är fraktur respektive BMD i ländrygg, höft, häl, handled och helkroppsmätning. Eftersom det förekommer få interventionsstudier med fraktur som resultatmått är även två fall–kontrollstudier inkluderade [15,56].

Fyra av elva RCT visar ingen effekt av träningen på BMD i träningsgruppen i förhållande till kontrollgruppen [2,22,55,58]. Övriga studier visar på en ökning eller bevarande av benmassan hos de som tränade jämfört med kontrollerna. Studierna visar på olika effekt på olika mätlokalisationer, vissa finner enbart effekt i höft, andra i ländrygg. Generellt rör det sig om små förändringar.

I en uppföljning på 10 år [49] av en av ovanstående RCT [55] finner man att interventionen har haft en påverkan på livsstilen på så vis att interventionsgruppen fortsätter att ha en högre fysisk aktivitet än kontrollgruppen.

I en fall–kontrollstudie på frakturpatienter i Sverige, fann man positiv korrelation mellan självrapporterad nuvarande viktbärande fysisk aktivitet och reducerad frakturförekomst [15].

En fall–kontrollstudie som inkluderar flera centra (multicenter) jämför graden av fysisk aktivitet med kotdeformitet hos både män och kvinnor [56]. Moderat fysisk aktivitet (cykling och gång) hos kvinnor visar en reducerad deformitet.

De flesta studierna har exkluderat kvinnor som behandlas med östrogen.

Sju systematiska litteraturoversikter/metaanalyser, (inklusive en Cochrane-översikt) [3,6,14,29–31,66] baserade på RCT och kontrollerade studier utan adekvat randomisering med BMD som resultatmått är inkluderade samt en systematisk litteraturoversikt av longitudinella studier och fall–kontrollstudier med fraktur som resultatmått [27].

Generellt påpekas i alla översikter att det rör sig om mycket heterogena primärstudier, delvis med små grupper, oklar randomisering och dålig uppföljning. Av åtta översikter/metaanalyser finner sex någon form av positiv effekt av träningen. T ex finner Cochrane-översikten att aerobics och vikt bärande respektive styrketräning visade effekt på BMD i ländryggen och att promenader visade effekt på BMD i ländrygg och höft.

Konklusion

Intervention i form av vikt bärande aktivitet såsom promenader, aerobisk träning, uthållighets- och styrketräning, jogging här mätt över 12 månader, ökar möjligheten att bevara benmassan över nivåer i motsvarande kontrollgrupper. Effekten är varierande. Vår konklusion är således densamma som framkommit i de flesta systematiska översikter och metaanalyser. Evidensgrad 2 med BMD som effektmått och Evidensgrad 3 med fraktur som effektmått.

Äldre kvinnor (över 65 år)

Två randomiserade kontrollerade studier [42,54] och två kohortstudier [18,47] är inkluderade. Interventionen bestod av vikt bärande aktiviteter som jogging, cykling och styrketräning. Kohortstudierna rapporterade fysisk aktivitet där uppgifter insamlats i form av frågeformulär. Deltagarantalet varierade från 44 till 338. Resultatmått var BMD från olika mätlokalisationer, fraktur, generell fysisk prestationsförmåga inklusive styrka och välbefinnande. Hälften av studierna påvisade ingen effekt av fysisk aktivitet på BMD. Studien med fraktur som effektmått indikerade en riskreduktion för fraktur.

Konklusion

Det föreligger motstridiga resultat avseende effekt av fysisk träning hos äldre kvinnor på bentätheten. En studie visar minskad risk för höftfraktur. Det rapporteras en generellt ökad fysisk prestationsförmåga. Evidensgrad 3.

Män

En randomiserad kontrollerad studie [42] med BMD som resultatmått, en prospektiv studie [38] med fraktur som resultatmått och en multicenter fall-kontrollstudie [56] som jämför graden av fysisk aktivitet med kotdeformitet/kotfraktur är inkluderade.

Kohortstudien visar på en riskreduktion av fraktur efter 20 års träning. Mycket hög aktivitet hos män (definierat som tungt byggnads- och lantarbete) ger emellertid en ökad deformitet av kotkropparna.

Ingen effekt av fysisk aktivitet på BMD kunde den randomiserade kontrollerade studien visa och inte heller en metaanalys [32] omfattande randomiserade respektive kontrollerade studier med BMD som effektmått.

Konklusion

För få studier med varierande resultat för att göra en konklusion.

Idrottare

Tre prospektiva kohortstudier på idrottare på nationell nivå har inkluderats: roddare, tennisspelare, cyklister och löpare [4,35,45]. (Dessa har självfallet inte randomiserats, därför är även annan studiedesign än RCT medtagen). Idrottarna, kvinnor och män, är i åldrarna från 14 till 49 år. De prospektiva uppföljningstiderna är från 18 månader till 4 år. Resultatmåttarna är BMD i ländrygg, handled och helkroppsmätning.

I samtliga studier finner man en högre BMD/BMC (eller mindre reduktion) i de aktiva grupperna jämfört med kontroller. I en av studierna redovisas skillnader mellan höger och vänster arm hos aktiva tennisspelare, en högre BMC finner man i slagarmen (den dominant arm).

Alla studierna är små, och en snedvridning av resultaten kan förekomma. Visade skillnader kan bero på andra orsaker än träning, som att man pga sin kroppsbyggnad har sökt sig till en specifik idrottsgren.

Konklusion

I flera studier som jämför aktiva idrottsutövare med kontroller finner man en ökad benmassa mätt på de lokalisationer som utsatts för stor belastning. Evidensgrad 3.

Osteoporospatienter

Två randomiserade kontrollerade studier är inkluderade [8,11]. Dessa finns också i Cochrane-översikten över postmenopausala kvinnor. Träningen bestod i snabba promenader och aerobics med en uppföljningstid på 1–2 år, deltagarantal 142–165. Resultatmått är BMD, fraktur, fall, ”fitness” och generellt välbefinnande. Hänsyn är tagen till östrogenbehandling i den statistiska beräkningen. Fysisk träning ger ökat välbefinnande med varierande resultat på fall och frakturfrekvens.

Konklusion

För få och varierande studier för att göra en konklusion.

Referenser

1. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *Journal of Bone & Mineral Research* 1999;14(10):1672-9.
2. Bassey EJ, Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Bone* 1995;16(4):469-76.
3. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7(4):331-7.
4. Beshgetoor D, Nichols JF, Rego I. Effect of training mode and calcium intake on bone mineral density in female master cyclist, runners, and non-athletes. *International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism* 2000;10(3):290-301.
5. Block JE. Interpreting studies of exercise and osteoporosis: a call for rigor. *Control Clin Trials* 1997;18(1):54-7.
6. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper H, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2002;Cochrane Review(3).
7. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1814-21.
8. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, et al. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *Journal of the American Geriatrics Society* 1996;44(7):756-62.
9. Brooke-Wavell K, Jones PR, Hardman AE. Brisk walking reduces calcaneal bone loss in post-menopausal women. *Clinical Science* 1997;92(1):75-80.
10. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, Chestnut CH. Bone mineral density after resumption of menses in ammenorrheic athletes. *JAMA* 1985;256:380-2.
11. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age & Ageing* 1997;26(4):253-60.
12. Engström LM. *Idrott som social markör*. 1 ed. Stockholm: Höghskoleförlaget vid lärarhögskolan i Stockholm; 1999.
13. Engström LM, Ekblom B, Forsberg A, v.Koch M, Seger J. *Livsstil-Prestation-Hälsa LIV 90*; 1993.
14. Ernst E. Exercise for female osteoporosis. A systematic review of randomised clinical trials. [Review] [78 refs]. *Sports Medicine* 1998;25(6):359-68.
15. Farahmand BY, Persson PG, Michaelsson K, Baron JA, Alberts A, Moradi T, et al. Physical activity and hip

- fracture: a population-based case-control study. Swedish Hip Fracture Study Group. *International Journal of Epidemiology* 2000;29(2):308-14.
16. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001;262(4):398-419.
17. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. *Journal of Bone & Mineral Research* 2001; 16(1):148-56.
18. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. [see comments]. *Annals of Internal Medicine* 1998;129(2):81-8.
19. Grove KA, Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1992;24(11):1190-4.
20. Hackney AC, Sinning WE, Brout BC. Reproductive hormonal profiles of endurance trained and untrained males. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20:60-65.
21. Haskell WL. What to look for in assessing responsiveness to exercise in a health context. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(6 Suppl):S454-8; discussion S493-4.
22. Heikkinen J, Kyllonen E, Kurttila-Matero E, Wilen-Rosenqvist G, Lankinen KS, Rita H, et al. HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 1997;26(2):139-49.
23. Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Oja P, Pasanen M, Rinne M, et al. Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* 1996; 348(9038):1343-7.
24. Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Good maintenance of high-impact activity-induced bone gain by voluntary, unsupervised exercises: An 8-month follow-up of a randomized controlled trial. *Journal of Bone & Mineral Research* 1999;14(1):125-8.
25. Hetland ML, Haarbo, Christiansen C. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:770-775.
26. Hetland ML, Haarbo J, Christiansen C, Larssen T. Running induces menstrual disturbances but bone mass is unaffected, except in amenorrhoeic women. *Am J Med* 1993;95:53-60.
27. Joakimsen RM, Magnus JH, Fonnebo V. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. [Review] [139 refs]. *Osteoporosis International* 1997;7(6): 503-13.
28. Karlsson M. [Exercise increases bone mass in children but only insignificantly in adults]. *Lakartidningen* 2002; 99(35):3400-5.
29. Kelley G. Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998; 46(2):143-52.

30. Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Preventive Medicine* 1998;27(6):798-807.
31. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1998;77(1):76-87.
32. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and bone mineral density in men: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology* 2000;88(5):1730-6.
33. Kemper HC, Twisk JW, van Mechelen W, Post GB, Roos JC, Lips P. A fifteen-year longitudinal study in young adults on the relation of physical activity and fitness with the development of the bone mass: The Amsterdam Growth And Health Longitudinal Study. *Bone* 2000;27(6):847-53.
34. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *Journal of Bone & Mineral Research* 1996;11(2):218-25.
35. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Heinonen A, Sievanen H, Oja P, et al. Changes in bone mineral content with decreased training in competitive young adult tennis players and controls: a prospective 4-yr follow-up. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1999;31(5):646-52.
36. Krall EA, Dawson-Hughes B. Walking is related to bone density and rates of bone loss. *American Journal of Medicine* 1994;96(1):20-6.
37. Kriska AM, Bayles C, Cauley JA, LaPorte RE, Sandler RB, Pambianco G. A randomized exercise trial in older women: increased activity over two years and the factors associated with compliance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1986;18(5):557-62.
38. Kujala UM, Kaprio J, Kannus P, Sarna S, Koskenvuo M. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(5):705-8.
39. Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. *Bone* 1996;18(1 Suppl):37S-43S.
40. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, Nuotio I, Leino A, Viikari J. A 1-year prospective study on the relationship between physical activity, markers of bone metabolism, and bone acquisition in peripubertal girls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(10):3726-32.
41. Marguiles J, Simkin A, Leichter I, Bivas, Steinberg R, Giladi M, et al. Effect of intense physical activity on the bone-mineral content in the lower limbs of young adults. *J Bone Joint Surg* 1986;68:1090-93.
42. McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE. A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences & Medical Sciences* 1996;51(6):B425-33.
43. McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a ran-

- domized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children [see comments]. *Journal of Pediatrics* 2000;136(2):156-62.
44. Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(9):1453-62.
45. Morris FL, Payne WR, Wark JD. The impact of intense training on endogenous estrogen and progesterone concentrations and bone mineral acquisition in adolescent rowers. *Osteoporosis International* 1999; 10(5):361-8.
46. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *Jama* 1994;272(24):1909-14.
47. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Journal of Bone & Mineral Research* 1998;13(9): 1458-67.
48. Nillson B, Westlin N. Bone density in athletes. *Clin Orthop Relat Res* 1971;77: 179-182.
49. Pereira MA, Kriska AM, Day RD, Cauley JA, LaPorte RE, Kuller LH. A randomized walking trial in postmenopausal women: effects on physical activity and health 10 years later. *Arch Intern Med* 1998;158(15):1695-701.
50. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(7):1068-75.
51. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. [see comments]. *Jama* 1992;268(17):2403-8.
52. Remer T, Boye KR, Manz F. Long-term increase in bone mass through high calcium intake before puberty. *Lancet* 2002;359(9322):2037-8; author reply 2038.
53. Revel M, Mayoux-Benhamou MA, Rabourdin JP, Bagheri F, Roux C. One-year psoas training can prevent lumbar bone loss in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Calcified Tissue International* 1993;53(5):307-11.
54. Rhodes EC, Martin AD, Taunton JE, Donnelly M, Warren J, Elliot J. Effects of one year of resistance training on the relation between muscular strength and bone density in elderly women. *British Journal of Sports Medicine* 2000;34(1):18-22.
55. Sandler RB, Cauley JA, Hom DL, Sashin D, Kriska AM. The effects of walking on the cross-sectional dimensions of the radius in postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 1987; 41(2):65-9.
56. Silman AJ, O'Neill TW, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of physical activity on vertebral deformity in men and women: results from the European

- Vertebral Osteoporosis Study. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(5):813-9.
57. Sinaki M, Wahner HW, Bergstralh EJ, Hodgson SF, Offord KP, Squires RW, et al. Three-year controlled, randomized trial of the effect of dose-specified loading and strengthening exercises on bone mineral density of spine and femur in nonathletic, physically active women. *Bone* 1996; 19(3):233-44.
58. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP, Hodgson SF. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings* 1989;64(7):762-9.
59. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC, Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *Journal of Bone & Mineral Research* 1991;6(11):1227-33.
60. Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, Miller JZ, Christian JC, Johnston CC, Jr. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *Journal of Pediatrics* 1994;125(2):201-7.
61. Valimäki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhava E, Heikkinen J, et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. Bmj* 1994;309(6949):230-5.
62. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. [Review] [50 refs]. *Calcified Tissue International* 2000; 67(1):10-8.
63. Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. [see comments]. *Journal of Bone & Mineral Research* 1994;9(7):1089-96.
64. Wheeler GD, Wall SR, Belcastro AN, Cumming DC. Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners. *JAMA* 1984;252:514-516.
65. Winters KM, Snow CM. Detraining reverses positive effects of exercise on the musculoskeletal system in premenopausal women. *Journal of Bone & Mineral Research* 2000;15(12):2495-503.
66. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis International* 1999;9(1):1-12.

7. Kost

Har det totala kostintaget betydelse för benmassan och därigenom uppkomst av frakturer?

Vilka komponenter i kosten kan ha speciell betydelse för benmassan och därigenom uppkomst av frakturer?

Vilken betydelse har kosten för uppbyggnad av benmassan under uppväxtåren?

Har kosten någon betydelse i behandlingen av personer med låg bentäthet?

Inledning

Matvanor kan precis som andra livsstilsfaktorer (fysisk aktivitet, bruk av tobak respektive alkohol) ha samband med bentätheten och risken för fraktur till följd av benskörhet [43,44]. Kosten har betydelse både därför att det är viktigt med tillräcklig tillförsel av energi och näring och därför att felaktiga matvanor kan orsaka brist på vitaminer och mineraler [3,27,29].

Här behandlas möjliga samband mellan olika komponenter i kosten och bentäthet respektive osteoporos. Den berör inte behandling av allvarliga bristtillstånd orsakade av sjukdom. Nota bene att olika grad av bristtillstånd är vanliga hos äldre och sjukliga personer även om inte någon sådan diagnos ställts. I en svensk studie på äldre fann man att 29 procent som lades in på geriatrisk klinik, 38 procent som togs in för höftfraktur och 8 procent som drabbats av slaganfall var dåligt nutrierade avseende energi och proteinintag [54].

Metod

Kostens betydelse och samband med olika tillstånd finns ofta beskriven i kohortstudier och tvärsnittstudier. I dessa är tillförlitligheten av kostregistreringen betydelsefull. Kostfaktorer i form av supplement till den

vanliga kosten (kosttillägg) studeras företrädesvis i randomiserade, kontrollerade interventionsstudier.

Både olika former av frågeformulär (questionnaires) om nuvarande eller tidigare kostvanor, och prospektiva metoder (food record) där mat och dryck registreras genom vägning eller uppskattning i hushållsmått av varje enskild beståndsdel över en viss tid, används. En strukturerad intervju (diet history) förekommer också, vilken avser att mäta det vanliga intaget under en specificerad period.

Alla dessa metoder för registrering av kostintag är osäkra och det hävdas att det oftast rör sig om en underrapportering (exempelvis av kalciuminnehåll) i jämförelse med supplementstudier [24]. Den reella biologiska tillgängligheten påverkas också av det samtidiga intaget av andra kostfaktorer [7,24]. Detta kan ha betydelse för att uppnå rekommenderade nivåer av olika ämnen [1,7].

Litteratursökning

Ett antal sökningar har gjorts i Medline från 1966 med olika söktermer för kost och näringsintag i kombination med söktermer för osteoporos, bentäthet, fraktur och fall samt med begränsningar till olika typer av studier. Även sökningar på författarnamn har gjorts. För en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier hänvisas till Appendix 5.

Exposition/intervention

I detta kapitel avhandlas kostfaktorer, inklusive intag av kosttillskott (kostsupplement). Kosttillskott som behandling vid bristsjukdomar har exkluderats, men ingår i kapitlet om läkemedelsbehandling.

Kostfaktorerna är indelade i:

- Generellt närings- och energiintag
- Protein
- Vitaminer
- Kalcium och andra mineraler.

Flest studier finns på kalciuminnehållet i kosten, enbart eller tillsammans med D-vitamin. På senare år har flera studier publicerats som diskuterar effekten av varierande proteinintag. Det finns också studier på olika vitaminer (A-, C-, K-vitamin) och mineraler andra än kalcium (fosfat,

zink, järn, magnesium, natrium, kalium). Betydelsen av kroppens syra/basnivå diskuteras, (se även kapitlet om Läkemedelsbehandling) men det saknas studier om kostfaktorer som belyser detta specifikt.

Flera arbeten behandlar interaktionen mellan kostfaktorer, såsom kalcium och D-vitamin respektive kalcium och protein.

Kostinnehållet registrerades med flera olika metoder:

- Food frequency questionnaire (FFQ) (validerat frågeformulär)
- 24 timmars ”diet recall”
- 3 dagars ”food records” (matregistrering)
- 24 timmars vägd mat
- Intervjuer.

I några studier används och jämförs flera metoder.

Population

Vita män, kvinnor, tonåringar och barn. Få studier finns på barn under 10 år.

Studier rörande för tidigt födda barn, personer med olika sjukdomar (t ex tarmsjukdomar, levercirros) och effekt av bantning och malnutrition exkluderades.

Effektmått

- Osteoporosrelaterade frakturer (höft, rygg, handled, underarm)
- Kotdeformiteter
- Benmassa (BMC)/bentäthet (BMD) (höft, rygg, handled, underarm, helkropp)
- Relativ Risk (RR) eller absolut risk (95 procent konfidensintervall) mellan exposition och bentäthet/fraktur är angivet där det var möjligt

Studiedesign

Följande studietyper är inkluderade och utgör underlaget för konklusionerna:

10 kontrollerade studier, 11 prospektiva kohortstudier, 4 fall–kontrollstudier, 16 tvärsnittsstudier, 1 metaanalys och 1 systematisk litteraturöversikt.

Studierna illustrerar den typ av dokumentation och studiedesign som finns inom detta område och som accepterats för inklusion. I kvalitetsvärderingen av studier värderas tvärsnittsstudier lågt, på samma nivå som patientserier. Det är speciellt viktigt i bedömningen av tvärsnittsstudier att granska om grupperna är representativa för populationen, att expositionen är bra beskriven, och att det har justerats för andra störande faktorer (confounders).

Resultat

Generellt närings- och energiintag

Ett basalt närings- och energiintag är nödvändigt för att inte protein ska förbrännas till energi och underlättar även tillräckligt intag av övriga näringsämnen. Låg kroppsvikt medför en annorlunda hormonell balans med lägre halter av bl a insulin, tillväxtfaktorer och östrogen. Den magra personen har också tunnare polstring vid falltrauma. Låg vikt korrelerar till osteoporos och ökad risk för frakturer [20,27].

Konklusion

Det finns ett samband mellan bristfälligt kostintag och risken för osteoporos och relaterade frakturer. Se Kapitlet om riskfaktorer – låg vikt och lågt BMI.

Protein

Ett av skelettets grundsubstanser utgörs av ett strukturprotein, kollagen. Protein i kosten behövs vid den ständigt pågående ombyggnaden av benvävnaden. Proteinbrist hos barn påverkar tillväxtfaktorer så att längdtillväxten avstannar. Proteinet är viktigt vid bildandet av ”peak bone mass”, och anses därför ha speciell betydelse i den prepubertala fasen, tillsammans med andra faktorer såsom kalciumintag och fysisk aktivitet [3]. Dålig näringstillförsel hos vuxna och äldre orsakar proteinbrist.

Åtta studier varav en randomiserad kontrollerad studie [49] och sju kohortstudier [11,18,23,37,41,46,50] är inkluderade. En är en del av studie som studerar kalciumsupplement. Observationstiden är 2 till 12 år och både kvinnor, såväl före som efter menopausen, och män är inkluderade.

Studerade effektmått är fraktur (höft/underarm) eller bentäthet relaterat till antingen totalt proteinintag (g/dag) i kosten, i form av supplement eller registrerat med frågeformulär, eller relaterat till förhållandet mellan animaliskt och vegetabiliskt proteinintag. I varierande grad har justering gjorts för totalt kaloriintag.

Den randomiserade studien [49] visar att 6 månaders proteintillägg och 6 månaders uppföljning av patienter med osteoporos och fraktur, ger ökad nivå av tillväxthormonet IGF-1 och ger färre nya kotdeformiteter. Patienterna hade en relativt låg basnivå av intag av protein. Se även kapitlet om rehabilitering efter fraktur.

Fyra kohortstudier [11,23,41,46] visade en minskning av frakturrisken och benförlusten vid högt proteinintag, medan tre kohortstudier [18,37,50] visade en ökad frakturrisik vid högt proteinintag (eventuellt en hög animalisk andel av proteinintaget). Det är osäkert vad som ligger bakom dessa skillnader, men det kan ha samband med deltagarnas ålder, tidigare nivå av proteinintag, andra sjukdomar eller andra störande faktorer (confounders).

Protein antas förorsaka förlust av benmassa genom att öka den endogena syraproduktionen, som i sin tur frisätter kalcium från skelettet [18]. Ökningen av kalciumutsöndringen kan vara avhängig av både mängden och typen av protein, eftersom kostens syrainnehåll beror på förhållandet mellan animaliskt och vegetabiliskt protein. Detta är dock fortfarande oklart. Å andra sidan kan även undernäring, dvs ett mycket lågt proteinintag, medföra förlust av benmassan [23].

Det föreligger även motstridiga resultat avseende interaktionen mellan proteinnivåer och kalcium; en studie rapporterar effekt av en ökad proteinnivå enbart då kalciumintaget är lågt [46]; en annan rapporterar effekt vid samtidigt tillskott av kalcium och D-vitamin [11].

Konklusion

Det föreligger inte entydiga resultat avseende effekten av proteinnivåer i kosten på benförlust och osteoporosrelaterade frakturer. Detta gäller såväl proteinnivåer generellt som balansen mellan animaliskt och vegetabiliskt protein, och interaktionen med andra kostfaktorer.

Evidensgrad 3 för positiv effekt av proteintillskott till osteoporospatienter (se även kapitlet om rehabilitering efter fraktur).

Vitaminer

Fem separata studier om relationen mellan vitaminer och bentäthet eller frakturfrekvens är inkluderade. Dessutom är vitaminnivåerna registrerade i flera andra studier med fokus på t ex kalcium, som också är redovisade här.

Vitamin A (retinol) finns i fet fisk, lever och vitaminberikade mejeriprodukter.

Vitamin A påverkar benomsättningen och kan ge både osteoskleros och benförtunning vid stort intag långa tid. Hög Vitamin A-nivå i kosten är korrelerad till minskad bentäthet i lårbenshalsen i en tvärsnittsstudie, och ökad risk för höftfraktur i en fall-kontrollstudie hos kvinnor, 28–75 år [35] samt i en prospektiv kohortstudie på kvinnor efter menopaus med en uppföljningstid på 18 år [16]. I en annan kohortstudie omfattande 6 576 män, där olika kostkomponenters effekt på frakturrisken undersöktes, kunde däremot inget samband påvisas mellan retinolintag och frakturrisik [14]. I en nyligen publicerad kohortstudie omfattande 2 322 män var risken för fraktur högst bland dem med högst nivå av retinol i blodet [39].

Normala nivåer av *vitamin K* behövs för att bilda normala mängder av proteinet osteokalcin men den exakta betydelsen för benvävnaden av K-vitaminbrist är inte känd. Vitamin K finns i mörkgröna bladgrönsaker. Vitamin K-nivån i kosten är relaterad till minskad höftfrakturrisik i två prospektiva kohortstudier med observationstid på 7 resp 12 år [6,17]. Se även kapitlet om läkemedelsbehandling.

Vitamin C finns rikligt i frukter och bär samt i vissa grönsaker. C-vitamin är av betydelse för normal kollagensyntes även i benstommen. Stort intag av vitamin C i kosten visar dels en svagt ökad risk för höftfraktur i en fall-kontrollstudie, [38] och dels ökad bentäthet i ett antal tvärsnittsstudier [19,21,22,40,42,51,55]. Det är dock svårt att bedöma dessa studier, då det dagliga intaget av C-vitamin vanligtvis är insamlat retrospektivt genom frågeformulär avseende många olika näringsämnen.

Dessutom inkluderar några studier även C-vitamin som kostsupplement. Ytterligare svårigheter är att man studerat olika åldersgrupper och kön samt att interaktiva effekter av rökning, kalciumintag och östrogenanvändning förekommer [34]. Ökat C-vitaminintag kan vara en markör för fullödlig kost och socialgrupp.

Vitamin D kan tillföras i spår mängder via kosten, t ex fet fisk eller bildas som hormon efter solexponering av huden. Vitamin D är nödvändigt för att kunna ta upp tillräckliga mängder kalcium från tarmen och möjliggöra inlagring av kalciumsalter i skelettet. Ren D-vitaminbrist leder till ”engelska sjukan”, rakit hos barn, osteomalaci hos vuxna. D-vitamin behövs även för normal muskelfunktion. Risken för D-vitaminbrist är hög bland äldre och sjuka personer.

De flesta studier om effekten av vitamin D på bentäthet eller frakturrisik är gjorda med samtidigt intag eller tillskott av kalcium. Det saknas specifika studier om D-vitamin i kosten. Effekten av enbart vitamin D är därför vanskligt att värdera [32]. Se även kapitlet om läkemedelsbehandling – D-vitamin som behandling med supplement.

Konklusion

Det finns få studier på enbart vitaminer i kosten. Det finns indikationer för ett samband mellan högt intag av A-vitamin i kosten och ökad risk för höftfraktur, samt mellan ett högt intag av K-vitamin i kosten och minskad risk för höftfraktur. Det föreligger motstridiga uppgifter om effekten av C-vitamin i kosten och ingen rapport på D-vitamin enbart.

Evidensgrad 2 för A-vitamin och ökad frakturrisik. Evidensgrad 2 för K-vitamin i kost och reducerad frakturrisik.

Kalcium och andra mineraler

Skelettet innehåller 99 procent av kroppens kalciumdepå. Kalciumsalterna gör skelettet hållfast. Kalcium är betydelsefullt i många viktiga biologiska processer och därför kroppens mest välreglerade elektrolyt. Kalcium frisätts från benvävnaden om kalciumintaget inte täcker det dagliga behovet.

Kalcium

Åtta randomiserade kontrollerade studier [4,8,9,12,15,19,36,47] och en uppföljningsstudie [5], omfattande individer från 7 år och uppåt, är inkluderade. Kalciumtillskott ges som tabletter, eller i form av mjölk, mjölkpulver, kalciumberikad mat eller kalciumrikt mineralvatten.

Två fall-kontrollstudier med fraktur som effektmått är inkluderade [31,38]. Kalciumintaget är registrerat med ”food frequency questionnaire” för kalciumrika matvaror. Studierna är gjorda på kvinnor före och efter menopaus.

Sex kohortstudier är inkluderade som studerar män och kvinnor över 45 år och som följts under 3 till 18 år [14,25,26,33,37,41]. Kalcium registrerades med 24 timmars ”recall”, semi-kvantitativa frågeformulär på matintag, eller ”cross-check dietary method”.

Tio tvärsnittstudier på 139–9 700 kvinnor i åldern 11 till 90 år är inkluderade [1,2,28,30,42,45,48,52,53,56]. Kalciumintaget är registrerat med olika metoder. I några studier är intaget av tidigare och nuvarande mjölkintag speciellt registrerat.

Effektmåtten är benmassa respektive bentäthet från helkroppsmätning, bentäthet från olika mätställen eller nya frakturer.

Resultaten refereras separat för barn/tonåringar och för vuxna, alla friska individer.

Barn/tonåringar

Fyra randomiserade kontrollerade studier visar att ökat kalciumintag ökar bentätheten hos barn och hos tonåringar [5,8,36] respektive mätt senare vid 20 års ålder [15]. En uppföljningsstudie visar att effekten av ett ökat kalciumintag kvarstår 3,5 år [5] medan enligt en annan studie upphör den positiva effekten av ökat kalciumintag efter ett år [36]. Tre tvärsnittstudier om mjölkintag rapporterar samband mellan mjölkintag i tonåren respektive tiden före menopaus, och bentäthet mätt senare i livet [2,42,52].

Vuxna

TVå randomiserade kontrollerade studier [12,19] visar att ett ökat kalciumintag (tabletter, mer än 1 700 mg per dag) under 2 till 4 år är korrelerat till ökad bentäthet respektive benmassa hos kvinnor efter menopaus, men ej hos kvinnor före menopaus [19]. En randomiserad kontrollerad studie med överkorsning (crossover) omfattande kvinnor efter menopaus visar en minskad benförlust efter intag av kalciumberikad mjölk under ett år [9].

Fallkontrollstudierna visar inget eller svagt negativt samband mellan kalciumintag i kosten och höftfraktur, samtidigt som man finner en riskminskning för handledsfraktur hos dem med det högsta kalciumintaget (mer än 1 000 mg/dag) [31,38].

Endast en av kohortstudierna visar ett samband mellan lågt kalciumintag initialt och en ökad risk för höftfraktur och minskad bentäthet i lårbenshalsen efter 14 år [26]. Övriga studier visar inte att risken för höftfraktur eller mängden benmassa i underarm har samband med nuvarande eller tidigare nivåer av kalciumintag i kosten.

Av tio tvärsnittsstudier som studerar sambandet mellan kalciumintag och bentäthet visar fem studier en svag positiv effekt på bentätheten (vid helkropps-, lårbens-, underarms-, ländryggsmätning) [1,30,45,48,52] medan fem studier inte finner något samband [2,28,42,53,56]. Det synes inte föreligga några kvalitativa metodologiska skillnader eller skillnader i nivåer av kalciumintag mellan de studier som rapporterar positiva samband och de som inte finner detta.

De tre tvärsnittsstudier om betydelsen av mjölkintag, som nämnts ovan under Barn/tonåringar, rapporterar ett samband mellan mjölkintag i tonåren respektive tiden före menopaus och bentäthet mätt senare i livet.

En randomiserad kontrollerad studie visar att ett ökat kalciumtillskott minskar antalet nya frakturer och ökar benmassan hos patienter med osteoporos [47]. Se även kapitlet om rehabilitering efter fraktur.

Dessutom har en metaanalys och en systematisk litteraturöversikt inkluderats, i vilka ett antal av ovan nämnda studier är inkluderade.

Metaanalysen [57], har inkluderat fyra randomiserade, två kohort- och 27 tvärsnittsstudier över både kalcium i kosten och givet som tillskott omfattande kvinnor före menopaus. Bentäthet har använts som effektmått. Sammanfattningen är att även om studierna är av skiftande kvalitet, bl a med osäkerhet knuten till kostregistrering särskilt för studierna från tidigare år, finns ett svagt positivt samband mellan kalciumintag och benmassa.

Den systematiska litteraturoversikten [10] har inkluderat 14 studier (av vilka 4 RCT) med kalciumsupplement och 23 observationsstudier baserade på kostintag. I alla studierna studerades sambandet mellan kalciumintag och frakturer. Sammanfattningen är, med viss reservation, ett svagt men signifikant samband mellan kalciumintag och minskad risk för fraktur. Dessa litteraturoversikter har inkluderat både kalciumintag via kosten, och kalcium i form av supplement. Det framgår emellertid inte om man också har fått D-vitamin. Studierna är delvis gamla (från år 1995 och 1997), i jämförelse med vår summering av studier där omkring en fjärdedel av studierna är publicerade efter 1997.

Konklusion

Det verkar föreligga ett samband mellan kalciumintag i tonåren och före menopaus, och bentäthet. Detta gäller först och främst intag av mjölkprodukter. Evidensgrad 2.

Det kan dock inte uteslutas att det är en effekt av ett generellt gott näringsintag.

Det finns inte tillräcklig dokumentation för att visa ett generellt samband mellan kalciumintag i kosten och nivå av bentäthet eller osteoporosrelaterade frakturer. Evidensgrad 3.

Det kan föreligga en effekt av intag av kalcium på bentäthet hos kvinnor efter menopaus vid höga kalciumnivåer (mer än 1 500 mg/dag). Evidensgrad 3.

Det fattas dokumentation för att belysa en eventuell interaktion mellan D-vitamin och kalcium.

Andra mineraler

Sju studier där innehållet av zink, magnesium, järn, fosfat, natrium och kalium i kosten har registrerats, är inkluderade [12,13,19,28,38,42,53]. Det är svårt att värdera effekten av mineraler som sådana, då dessa även kan spegla den generella nutritionsnivån. Några är typiska nutritionsmarkörer såsom magnesium och zink, medan andra kan påverka exempelvis kalciummetabolismen. De flesta studierna indikerar att ett högre intag av mineraler ger ökad bentäthet. Ett lågt zink- och fosfatintag har visats ha ett samband med en ökad risk för fraktur [14]. Höga kostintag av järn och magnesium ökar frakturrisken [38].

Konklusion

Det föreligger för få studier på innehållet av mineral i kosten för att dra slutsatser avseende effekten på bentäthet eller frakturrisk av specifika mineraler.

Referenser

1. Aptel I, Cance-Rouzaud A, Grandjean H. Association between calcium ingested from drinking water and femoral bone density in elderly women: evidence from the EPIDOS cohort. *Journal of Bone & Mineral Research* 1999;14(5):829-33.
2. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Annals of Internal Medicine* 1993;118(9):657-65.
3. Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein intake and Bone growth. *Canadian Journal of Applied Physiology* 2001;26:153-166.
4. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Investigation* 1997;99(6):1287-94.
5. Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 358(9289):1208-12.
6. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women [see comments]. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71(5):1201-8.
7. Böhmer H. Calcium Supplementation with Calcium.-Rich Mineral Waters: A Systematic Review and Meta-analysis of its Bioavailability. *Osteoporosis International* 2000(11):938-943.
8. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial [see comments]. *Bmj* 1997;315(7118):1255-60.
9. Cleghorn DB, O'Loughlin PD, Schroeder BJ, Nordin BE. An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. *Med J Aust* 2001;175(5):242-5.
10. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Journal of Bone & Mineral Research* 1997;12(9):1321-9.
11. Dawson-Hughes B, Harris S. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2002;75:773-779.
12. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women [see comments]. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995;62(4):740-5.
13. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998;8(4):333-40.
14. Elmstahl A, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased Incidence of Fractures in Middle-aged and Elderly Men with Low Intakes of Phosphorus and

- Zinc. *Osteoporosis International* 1998(8):333-340.
15. Fehily AM, XXX. Factors affecting bone density in young adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 1992;56:xx.
 16. Feskanich D, Sing V, Willett W, Colditz GA. Vitamin A Intake and Hip Fractures Among Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;287(1):47-54.
 17. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69(1):74-9.
 18. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *American Journal of Epidemiology* 1996;143(5):472-9.
 19. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 1986;44(6):863-76.
 20. Geinoz C, Rapin CH, Rizzoli R, Kraemer R, Buchs B, Slosman D, et al. Relationship Between Bone Mineral Density and Dietary Intakes in the Elderly. *Osteoporosis International* 1993(3):242-248.
 21. Gunnes M, Lehmann EH. Dietary calcium, saturated fat, fiber and vitamin C as predictors of forearm cortical and trabecular bone mineral density in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1995;84(4):388-92.
 22. Hall SL, Greendale GA. The relation of dietary vitamin C intake to bone mineral density: results from the PEPI study. *Calcif Tissue Int* 1998;63(3):183-9.
 23. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(12):2504-12.
 24. Heaney RP. Nutrient Effects: Discrepancy Between Data from Controlled Trials and Observational Studies. *Bone* 1997;21(6):469-471.
 25. Holbrook TL, Barrett-Connor E. An 18-year prospective study of dietary calcium and bone mineral density in the hip. *Calcified Tissue International* 1995;56(5):364-7.
 26. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988(5):1046-1049.
 27. Johnell O. Risk Factors for Hip Fracture in European Women: The MEDOS Study. *J Bone Miner Res* 1995;10(11):1802-1815.
 28. Jones G, Riley MD, Whiting S. Association between urinary potassium, urinary sodium, current diet, and bone density in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2001;73(4):839-44.
 29. Kanis JA. Calcium Requirements for Optimal Skeletal Health in Women. *Calcified Tissue International* 1991(49):33-41.
 30. Kardinaal AF, Hoorneman G, Vaananen K, Charles P, Ando S, Maggiolini M, et al. Determinants of bone mass and bone geometry in adolescent and young adult women. *Calcified Tissue International* 2000;66(2):81-9.

31. Kreiger N, Gross A, Hunter G. Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. *International Journal of Epidemiology* 1992;21(5):953-8.
32. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Sigurdsson G, Franzson L, Olafsson I, Steingrimsdottir L. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in 16-20 years-old girls: lack of association. *Journal of Internal Medicine* 1998;243(5):381-8.
33. Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT. Dietary Calcium and hip Fracture Risk: The NAHNES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Osteoporosis International* 1993(3):177-184.
34. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14(1):129-35.
35. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture [see comments]. *Annals of Internal Medicine* 1998;129(10):770-8.
36. Merrilees MJ, Smart EJ, Gilchrist NL, Frampton C, Turner JG, Hooke E, et al. Effects of diary food supplements on bone mineral density in teenage girls. *Eur J Nutr* 2000;39(6):256-62.
37. Meyer HE, Pedersen JI, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *American Journal of Epidemiology* 1997;145(2):117-23.
38. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sorensen S, Wolk A, Bergstrom R, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *International Journal of Epidemiology* 1995;24(4):771-82.
39. Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003;348(4):287-94.
40. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Vitamin C supplement use and bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16(1):135-40.
41. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women [see comments]. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69(1):147-52.
42. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997;65(6):1831-9.
43. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;71(1):142-51.
44. Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Journal of Bone & Mineral Research* 1998;13(9):1458-67.
45. Nieves JW, Golden AL, Siris E, Kelsey JL, Lindsay R. Teenage and Current

- Calcium Intake Are Related to Bone Mineral Density of the Hip and forearm in Women Aged 30-39 Years. *American Journal of Epidemiology* 1995;141(4): 342-351.
46. Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor EB. Protein Consumption and Bone mineral Density in the Elderly. *American Journal of Epidemiology* 2002;155(7):636-644.
47. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, et al. Correcting Calcium Nutritional Deficiency Prevents Spine Fractures in Elderly Women. *Journal of Bone & Mineral Research* 1996;11(12):1961-1966.
48. Salamone LM, Glynn NW, Black DM, Ferrell RE, Palermo L, Epstein RS, et al. Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *Journal of Bone & Mineral Research* 1996;11(10):1557-65.
49. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [see comments]. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(10): 801-9.
50. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr* 2001;73(1):118-22.
51. Simon JA, Hudes ES. Relation of ascorbic acid to bone mineral density and self-reported fractures among US adults. *Am J Epidemiol* 2001; 154(5):427-33.
52. Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *American Journal of Public Health* 1994;84(8):1319-22.
53. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69(4): 727-36.
54. Unosson M. Malnutrition in hospitalised elderly patients. Linköping, Sweden: Linköping University; 1993.
55. Wang MC, Luz Villa M, Marcus R, Kelsey JL. Associations of vitamin C, calcium and protein with bone mass in postmenopausal Mexican American women. *Osteoporos Int* 1997;7(6):533-8.
56. Ward JA, Lord SR, Williams P, Anstey K, Zivanovic E. Physiologic, health and lifestyle factors associated with femoral neck bone density in older women. *Bone* 1995;16(4 Suppl):373S-378S.
57. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *Journal of Nutrition* 1995;125(11): 2802-13.

8. Läkemedelsbehandling

Primär frågeställning:

Kan läkemedelsbehandling minska risken för frakturer?

- hos personer med etablerad osteoporos (låg bentäthet och frakturer) (tertiär prevention)
- hos personer med låg bentäthet och ökad frakturrisik (sekundär prevention)
- hos personer med normal bentäthet (primär prevention)

Sekundär frågeställning:

Kan läkemedelsbehandling öka bentätheten?

- vid etablerad osteoporos
- vid primär prevention
- vid kortisoninducerad osteoporos
- vid behandling av män med osteoporos

Övriga frågeställningar

Kan läkemedelsbehandling vid osteoporos ha andra effekter (utanför benstommen)?

- hälsovinster
- biverkningar

Inledning

Läkemedelsbehandling för att förebygga eller behandla osteoporos syftar till att minska incidensen av frakturer utlösta av lågenergivåld. Bentäthet har identifierats som en viktig prediktor för fraktur. Ett stort antal farmaka med förmåga att påverka bentäthet har testats med avseende på fraktur-förebyggande effekt. I detta kapitel granskas studier med kalcium, vitamin D, bisfosfonater, östrogen, och östrogenanalogerna SERM (selektiva östrogenreceptormodulerare) och tibolon, som är de i dag godkända läkemedlen. Även farmaka som för närvarande inte är godkända för osteoporosprevention- eller behandling i Sverige har granskats, det gäller kalcitonin, fluorid, vitamin K, och parathormon (PTH), tillväxthormon (GH), tillväxtfaktorn IGF-I, anabola/androgena preparat, strontium, statiner, magnesium, ipriflavon, bikarbonat och tiazider.

Farmaka med förmåga att öka bentäthet kan delas in i två grupper, *benresorptionshämmare* som ökar mängden ben genom att hämma osteoklasternas benresorption under remodeleringen av skelettet, och *benformationsstimulerande* medel som direkt ökar osteoblasternas syntes av benvävnad. (Se avsnittet benfysiologi i inledningskapitlet). De formationsstimulerande läkemedlen kan verka antingen genom ökad osteoblastaktivitet efter resorption i remodeleringen, alternativt via en direkt stimulerande effekt på osteoblaster. Till de benresorptionshämmande preparaten räknas förutom kalcium och vitamin D, bisfosfonater, östrogener, SERM, tibolon och kalcitonin. Till de formationsstimulerande räknas fluorider, GH/IGF-1, och PTH. Andra preparat har sammansatta eller dåligt kända effekter.

I detta kapitel beskrivs först kort verkningsmekanismen för de olika läkemedlen, därefter redogörs för sökstrategierna och därefter följer en systematisk genomgång av de publicerade terapieffekterna. Slutligen görs en summerande bedömning av den samlade bevisningen vad gäller läkemedlens förmåga att minska osteoporosrelaterade frakturer.

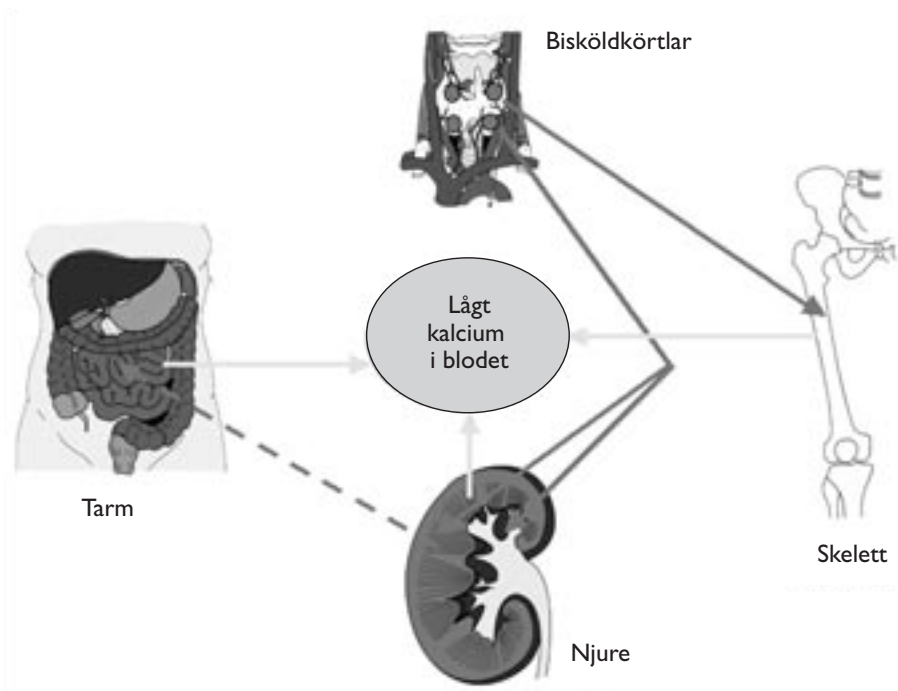
Verkningsmekanismer

Benresorptionshämmare (godkända preparat)

Kalcium och vitamin D

Brist på kalcium och vitamin D kan dels leda till försämrad mineralisering av skelettet, osteomalaci, dels orsaka en ökad resorption i skelettet orsakad av sekundär hyperparatyreoidism. Detta beror på att frisättning av hormonet parathormon (PTH) från bisköldkörtlarna ökar när kalciumnivån minskar i blodet. PTH mobiliserar kalcium från benstommen genom ökad skelettnedbrytning. Se Figur 8.1.

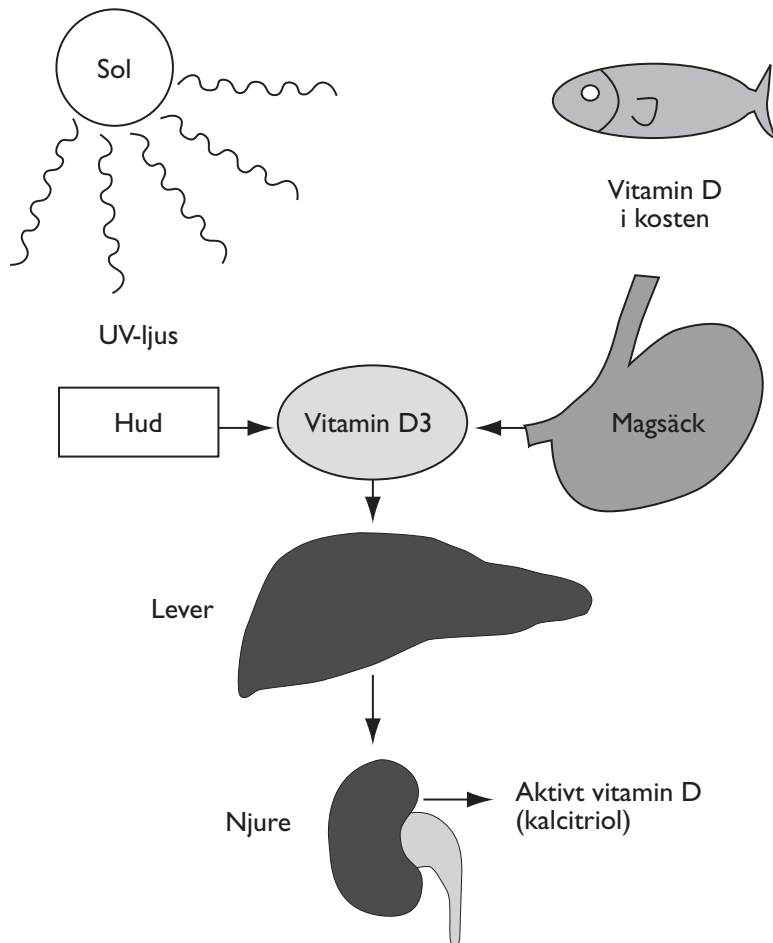
Genom att undvika brist på kalcium och vitamin D motverkas uppkomst av mild fysiologisk hyperparatyreoidism. Detta i sin tur leder till minskad benresorption. En andel av äldre patienter med osteoporosfrakturer har D-vitaminbrist och inslag av osteomalaci. Risken för brist på D-vitamin ökar hos individer som sällan vistas utomhus i solljus eller har bristande kostintag.



Figur 8.1 Kalciumreglerande organ.

Kalcium är den mest noggrant reglerade elektrolyten i blodbanan. Varje dag förloras en liten mängd kalcium framför allt via urinen och varje dag måste därför kalcium tillföras via mat och dryck. Kalcium tas upp från tarmen och transporteras via blodomloppet till cellerna. Om kalciummängden som tillförs blir mindre än den vi förlorar börjar kalciumhalten i blodet sjunka. Bisköldkörtlarna reagerar då genom att frisätta mer bisköldkörtelhormon (PTH). PTH ökar nedbrytningen av skelettet vilket gör att kalcium strömmar ut från benvävnaden. PTH stimulerar också njurens återupptag av kalcium från urinen. PTH ökar också bildningen av aktivt D-vitamin i njuren vilket leder till ett effektivare upptag av kalcium från tarmen. Dessa tre mekanismer samverkar för att återställa kalciumnivån i blodet.

Om kroppen å andra sidan tillförs ett överskott av kalcium stänger bisköldkörtlarna av hormonproduktionen och kalcium lämnar kroppen via njurarna.



Figur 8.2 D-vitamin är både ett vitamin och ett hormon.

Kroppens D-vitaminbehov kan tillgodoses antingen via intag av D-vitamin i kosten från animala (vitamin D₃) eller vegetabiliska (vitamin D₂) källor. Det kan också bildas som ett hormon genom att UV-ljuset träffar huden och genom några enzymsteg omvandlar förstadier av D-vitamin till vitamin D₃, som bearbetas i levern (25-hydroxyleras till kalcidol) och i njuren (1- α -hydroxyleras) till aktivt D-vitamin, kalcitriol, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃.

Östrogen

Bortfall av östrogen leder till ökad nedbrytning i skelettet. Den direkta orsaken är inte känd. Det finns data som tyder på att östrogenbrist leder till en ökad bildning av proinflammatoriska cytokiner såsom Il-1, Il-6 och TNF-alfa som i sin tur orsakar ökad osteoklastmognad. Andra data talar för att östrogen styr apoptosaktivitet (programmerad celldöd), och att östrogenbortfall därmed leder till förlängd överlevnad av osteoklaster. Slutligen finns nyare data som tyder på att östrogen påverkar stromacellers uttryck av ODF (osteoklast differentieringsfaktor) och OPG (osteoprotegerin) som direkt styr osteoklastutmognaden.

Östrogenanalog – Selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM)

SERM-preparat är utvecklade från äldre antiöstrogener. Det har visat sig att det går att tillverka östrogenanaloger med olika effekt i olika målorgan för östrogen. Således kan man ha östrogenliknande effekter i ett målorgan, t ex ben, medan man har antagonistiska effekter i ett annat t ex bröstvävnad. Den molekylära mekanismen är inte helt känd. Troligen är skeletteffekten densamma som för östrogen. Orsaken till att effekten kan variera i olika målorgan tros vara att SERM-preparat har olika affinitet för olika östrogenreceptorer, och att förmågan att aktivera genetiska promotorkomplex är olika i olika vävnader.

Raloxifen, som i dag är det enda SERM-preparatet, som är godkänt för osteoporos i Sverige, är ett benzothiophenderivat med östrogenagonisteffekter på skelett och serumlipider och med östrogenantagonisteffekter på endometrium och bröstkörtlar [48]. Raloxifen binder till östrogenreceptorer och blockerar kompetitivt östrogeninducerad transkription i bröst och endometrium. Effekten på skelettet anses medieras via samma mekanismer som för östrogen. Benomsättningen vid raloxifenbehandling har i studier där benmetabolismen studerats i benbiopsier visats motsvara den vid östrogenbehandling, men av lägre grad [70].

Östrogenanalog – Tibolon

Effekten av tibolon utövas via dess metaboliter som har såväl östrogena, som gestagena och androgena effekter. Effekten på skelettet anses medieras via de östrogena effekterna via samma mekanismer som för östrogen.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är syntetiska analoger som skiljer sig från de naturligt förekommande pyrofosfaterna genom att de två fosfatgrupperna sitter sammanlänkade med en kolatom i stället för syre. Dessutom skiljer sig de olika bisfosfonaterna med avseende på sidokedjorna i molekylen. Detta medför olika farmakokinetiska effekter samt även effekt på den relativa potensen vad gäller mineraliseringsstörning och osteoklasthämning. I de nyare bisfosfonaterna finns i princip endast den osteoklasthämmande effekten kvar. Mekanismen bakom resorptionshämningen ligger i det faktum att bisfosfonaterna binds till mineraliserad benvävnad. De tas upp i de resorberande osteoklasterna. Inne i osteoklasterna stör bisfosfonaterna cellmetabolismen vilket leder till att osteoklasterna minskar bennedbrytningen eller dör. Den minskade osteoklastaktiviteten leder till minskad benresorption. Benvävnaden omsätts långsammare och mer kalcium hinner inlagras.

Benformationsstimulerare

(Inget av dessa preparat är godkända i Sverige för osteoporos förutom anabola steroider. PTH har nyligen godkänts i EU).

Fluorid

Fluoridjonen har en direkt mitogen effekt (ökar celledningen) på osteoblaster. Fluoridbehandling leder till markant ökad osteoblastaktivitet. Höga doser av fluorid gör att det ben som bildas är av ett omoget slag, histologiskt ej remodellerat, och inte väl anpassat till mekanisk belastning.

Paratyreoideahormon (parathormon, PTH)

Sjukligt ökade nivåer av PTH leder till ökad skelettnekbrytning. Emellertid har man funnit att PTH-injektioner under huden en gång per dag leder till en ökning av benformationen utan föregående resorption. Det tycks vara en direkt effekt på osteoblaster som aktiveras och tillverkar ett ben som är mekaniskt väl anpassat. Den cellulära mekanismen bakom detta är inte känd men det spekuleras att PTH stimulerar syntes av tillväxtfaktorn IGF-I inuti osteoblasterna och att detta i sin tur leder till ökad benbildning.

Tillväxthormon (GH) och IGF-I

Tillväxthormon (GH) och dess tillväxtfaktor IGF-I är nödvändiga för skelettets normala längdtillväxt hos barn och ungdomar. Sjuklig brist på GH eller IGF-I hos barn leder till extrem kortvuxenhet. För att IGF-I ska bildas i tillräcklig mängd krävs både GH och näring, framför allt proteiner. Vuxna patienter med GH-brist har lägre bentäthet och en något ökad frakturrisik. Det finns inga studier som bevisat att vuxna patienter med primär osteoporos har ökad förekomst av GH-brist. Några studier talar för att vissa grupper av osteoporospatienter har lägre halter av IGF-I men om detta är orsaken till osteoporostillståndet eller sekundärt uppkommet är oklart [55].

Tillväxthormon och IGF-I har prövats i ett flertal studier såsom möjliga anabola, uppbyggande, läkemedel för skelettet. Verkningsmekanismerna är inte helt kända. Hypotesen är att IGF-I antingen från blodcirkulationen eller bildat i benvävnaden, stimulerat av tillväxthormon, skulle öka osteoblasternas mognad och aktivitet i remodeleringscyklerna efter benresorptionen. Det är oklart om så är fallet. Det finns även data som tyder på att IGF-I och kanske GH kan ha en stimulerande effekt på osteoblasterna i skelettets yttre delar vilket i så fall skulle leda till breddökning av skelettet.

Anabola steroider

Nandrolon är en syntetisk anabol steroid dvs en testosteronanalogue med anabola och androgena effekter. Den har sedan många år funnits som läkemedel, numer den enda anabola steroiden, för att motverka vävnadsförlust vid katabola (tärande) tillstånd som exempelvis osteoporos med fraktur. Analys av benmarkörer talar för att den dominerande effekten på benvävnaden kan vara resorptionshämmning.

Testosteron

Testosteronproduktionen under puberteten ökar bentätheten hos pojkar. Försenad pubertet leder till lägre maximal benmassa (peak bone mass). Förlust av testosteron hos vuxna män (hypogonadism) leder till förlust av benmassa och osteoporosrisk pga ökad bennedbrytning. Testosteron omvandlas delvis till östrogen som utövar den gynnsamma effekten på skelettet. Testosteronsubstitution till hypogonada män leder till förbättrad bentäthet [8].

Övriga preparat

(Inget av dessa preparat är godkända för osteoporosbehandling).

Kalcitonin

Kalcitonin är ett kroppseget peptidhormon som produceras i sköldkörtelns parafollikulära celler som ett svar på stegrat kalcium i blodet men vars fysiologiska roll är oklar. Det finns rikligt med receptorer för kalcitonin på osteoklastcellerna och aktivering av dessa leder till snabb hämning av osteoklastaktiviteten och hämrad benresorption. Effekten tycks dock övergående och patienter med sjukligt höga kalcitoninnivåer har oftast normal bentäthet.

Tiazider

Tiazider är vätskedrivande läkemedel med blodtryckssänkande effekt. De ökar också återupptaget av kalcium från primärurinen.

Vitamin K

Vitamin K har effekter på vissa proteiner i benvävnadens grundsubstans exempelvis osteokalcin. Vilken konsekvens K-vitaminbrist får för benvävnaden är inte känt. Vitamin K finns rikligt i mörkgröna bladgrönsaker och bildas normalt även av bakterier i tarmen. Vitamin K speglar även näringsstatus. Epidemiologiska studier pekar på ett samband mellan lågt intag av vitamin K, sänkt bentäthet och frakturfrekvens men detta kan spegla att lågt K-vitaminintag är en markör för allmänt bristande kostintag. Se kapitlet om Kost.

Statiner

Lipidsänkande statiner hämmar ett enzym som styr första steget i syntesen av kolesterol. I studier med bencellsodlingar har vissa statiner ökat syntesen av benstimulerande protein. I djurförsök har statinbehandling ökat benformationen och benmassan.

Strontium

Mineralet strontium (Sr) har likheter med kalcium och ingår i den normala benvävnaden. Sr stimulerar benbildning och minskar bennedbrytning i laboratorieförsök. I djurförsök hämmar Sr den ökade bennedbrytningen hos honråttor med östrogenbrist.

Magnesium

Magnesium är näst efter kalcium det vanligast förekommande mineralet i skelettet. Magnesium samregleras delvis med kalcium. Merparten av kroppens magnesium finns intracellulärt och halten i blodet speglar dåligt kroppens magnesiuminnehåll.

Bikarbonat

Patienter med uttalad försurning i blodbanan (acidosis) exempelvis vid svår njursjukdom, har försvårad benmineralisering, förlust av kalcium med urinen och ökad risk för osteoporos. Högt intag av animalt protein (från djurriket) kan öka acidosenheten framför allt vid nedsatt njurfunktion. Njurens funktionsförmåga mätt som den glomerulära filtrationen, försämras med stigande ålder och har ungefär halverats vid 80 års ålder och risken för acidosis ökar. Det har därför varit en teoretisk möjlighet att minska acidosenheten hos äldre med hjälp av ett basiskt preparat som bikarbonat.

Ipriflavon

Ipriflavon är ett derivat av naturligt förekommande isoflavoner som tillhör gruppen växtöstrogener. Växtöstrogener förekommer bl a i sojaböner. Växtöstrogener kan, vid regelbunden tillförsel, orsaka svagt östrogenliknande effekter.

Metod

Litteratursökning

Litteratursökning gjordes i Medline för perioden 1966 till november 2002 på alla läkemedel som används i förebyggande och terapeutiskt syfte avseende personer med osteoporos. För östrogen har sökningen omfattat studier publicerade från april 2001 till november 2002. För tidigare östrogenstudier hänvisas till SBU:s rapport "Behandling med östrogen nr 159 (2002)" [2]. Läkemedelsnamnen kombinerades med olika söktermer för osteoporos och fraktur och begränsningar gjordes till metaanalyser och kontrollerade studier. Kompletterande sökningar har sedan gjorts efter behov. Se Appendix 5 för en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier.

Effektmått som eftersökts

Studier med skelettspecifika farmaka kan principiellt ha tre variabler som effektmått, biokemiska markörer för benomsättning, bentäthet och frakturer. Biokemiska markörer visar endast om ett läkemedel på något sätt påverkar skelettsättningen. Bentäthet ger ett mått på vilken nettoeffekt läkemedlet har på mängden mineraliserad benvävnad. Frakturdata är det kliniskt viktiga utfallsmåttet medan övriga mått är surrogatmått. Fanns frakturdata från randomiserade studier valdes dessa före studier med bentäthet som effektmått, när det gäller att värdera huruvida läkemedlet kan användas för osteoporosbehandling eller inte.

Urval av studier

Vi har sökt efter studier med fraktur som primärt eller sekundärt effektmått och som gäller behandling av postmenopausal osteoporos, manlig osteoporos samt kortisoninducerad osteoporos. Samtliga funna systematiska översikter/metaanalyser har granskats. För originalarbeten har endast randomiserade kontrollerade studier (RCT) med fraktur som effektmått inkluderats. Dock har enstaka RCT med bentäthet som effektmått inkluderats, om inte frakturdata föreligger för preparatet eller patientgruppen ifråga. En förutsättning är då att studien pågått minst 24 månader, undantaget är att studier av kortisoninducerad osteoporos har inkluderats om uppföljningstiden varit ett år eller längre. Sökningen har inte inkluderat studier där endast markörer fungerat som effektmått. Öppna förlängningar av RCT har inte bevisvärderats (undantag östrogen), inte heller registerstudier. Studier av asiatiska populationer, barn och ungdomar och patienter med sekundär osteoporos (förutom kortisoninducerad osteoporos) har uteslutits.

I fall av flera publikationer av samma studie har den mest kompletta publikationen granskats och redovisats. Alla bevisvärderade inkluderade studier finns tabellerade.

Studier med kalcium och vitamin D har som intervention haft behandling med kalcium eller D-vitaminpreparat var för sig eller i kombination. Samtliga typer av D-vitaminpreparat har inkluderats dvs vitamin D₃ (cholecalciferol), 25-OH-vitamin D₃, 1- α -kalcidol och kalcitriol. De båda senare har vi i texten valt att kalla "D-vitaminanaloger".

Östrogen, raloxifen och tibolon kan, förutom sin påverkan på skelettet, ge önskade eller icke önskvärda effekter på andra organ. Därför har vår granskning även inkluderat de randomiserade kontrollerade studier som redovisat andra viktiga effekter av dessa preparat som ändrad risk för cancer eller hjärt-kärlsjukdomar. Effekten på dessa sjukdomar redovisas också när de ingått i artiklar som i första hand undersökt effekten på osteoporos. För effekten av östrogenbehandling vid klimakteriesymtom och övriga symtom hänvisas till SBU-rapporten ”Behandling med östrogen nr 159 (2002)” [2].

Resultat

Kalcium och D-vitaminer

Kalcium ingår i kalciumhydroxyapatit som är det viktigaste mineralet för att göra benstommen till hård mineraliserad vävnad. Kalcium och D-vitamin motverkar sekundär hyperparatyroidism, ökad aktivitet i bisköldkörtlarna, som annars leder till förlust av benmassa. D-vitamin är nödvändigt för att kunna ta upp kalcium från tarmen.

Vitamin D₃ finns i kombinationstabletter med kalcium och ingår i de flesta multivitaminpreparat och i AD-droppar. Kalcitriol finns som receptbelagt läkemedel framför allt till patienter med nedsatt njurfunktion. Ytterligare ett 1- α -hydroxylerat D-vitaminpreparat finns i handeln, 1- α -kalcidol, som måste bearbetas i levern (25-hydroxyleras) innan det blir aktivt kalcitriol.

Vid sökningen identifierades fem systematiska översikter, en som analyserade effekten av enbart kalciumtillskott till postmenopausala kvinnor, två som bedömde effekten av vitamin D eller D-vitaminanaloger i kombination med eller utan kalcium vid primär osteoporos samt två som rapporterade effekter av kalcium, D-vitamin eller D-vitaminanaloger vid kortisoninducerad osteoporos.

Förutom de studier som ingick i metaanalyserna bedömdes två nyligen publicerade RCT som undersökt effekten på frakturrisken av kombinerad kalcium- och D-vitaminbehandling respektive enbart D-vitamin till äldre personer.

Kalcium

I en nyligen publicerad systematisk översikt med metaanalys av 15 RCT (n=1 806) randomiserades postmenopausala kvinnor till fortsatt ordinär kost eller kalciumtillskott under minst ett år [85]. Sex av studierna innebar primär prevention mot osteoporos. Medelåldern i studiegrupperna varierade mellan 50 och 74 år. Tre större studier hade fraktur som primärt eller sekundärt effektmått.

Metaanalysen visade att kalciumsupplement har en liten positiv effekt på bentätheten efter minst två års behandling, summerad effekt 2,05 procent (0,24–3,86) men någon effekt på risken för kotfrakturer eller icke-vertebrala frakturer kunde ej visas.

Metodologiska problem innefattade att de flesta studierna var relativt små, doserna av kalcium varierade mellan 500 och 2 000 mg/dag och kostintaget vid inklusion varierade mellan 406 och 1 150 mg/dag i de 12 studier där det angavs.

De RCT som fanns i en äldre systematisk översikt över kalciumtillskott var inkluderade i de nyare översikterna varför den äldre översikten utgick [23].

Vitamin D eller D-vitaminanaloger utan eller i kombination med kalcium

Två systematiska översikter finns publicerade där 10 av studierna ingår i båda översikterna.

Den ena systematiska översikten analyserade effekten på frakturer av vitamin D₃ eller 1- α -hydroxylerat vitamin D jämfört med placebo eller kalcium samt kalcium i kombination med vitamin D₃ jämfört med placebo [34]. Patientgrupperna var dels postmenopausala kvinnor men även äldre kvinnor och män (>65 år) med osteoporos och patienter med neurologiska sjukdomar med nedsatt rörelseförmåga. I översikten inkluderades 21 studier varav 20 var RCT.

Metaanalysen påvisade ingen effekt av vitamin D₃ givet som enda behandling för att förebygga höftfraktur, RR 1,20 (0,83–1,75) eller andra perifera frakturer. Däremot minskade D-vitamin i kombination med kalcium risken för höftfraktur, RR 0,74 (0,60–0,91) vid behandling av äldre institutionsboende personer. Hos yngre friska personer sågs ingen effekt

på höftfraktur, RR 0,36 (0,01–8,78) men risken för icke-vertebrala frakturer minskade med behandlingen, RR 0,46 (0,23–0,90).

Metaanalysen talade också för att kalcitriol minskade risken för kotdeformiteter jämfört med placebo eller kalciumbehandling, RR 0,49 (0,25–0,95) men tre studier visade ingen signifikant effekt på risken för kotfrakturer. Effekten av 1- α -kalcidol baserades på sex mindre studier, varav fem japanska, och uppläggen var så varierande att data inte kunde användas för en metaanalys.

Metodologiska problem i metaanalysen innefattade att resultatet ofta berodde på utfallet i enstaka större studier, flera olika behandlingsregimer ingick, 11 studier var osäkert blindade vid randomiseringen, bortfallen var stora i vissa studier, intention-to-treat-analys gjordes inte konsekvent och uppföljningstiderna varierade.

Tolkningen av effekten av den fraktureducerande effekten av 1- α -hydroxylerade D-vitaminanaloger bör därför göras med försiktighet trots det signifikanta utfallet i metaanalysen.

Den andra systematiska översikten inkluderade 25 RCT (n=8 124) av D-vitaminsupplement och i vissa grupper även med kalciumtillägg givet under minst ett år (1–5 år) till postmenopausala kvinnor [67]. Åtta studier rapporterade effekten på kotdeformiteter, sju av dessa studier använde 1- α -hydroxylerat vitamin D. Andelen patienter med nya kotfrakturer i kontrollgruppen varierade mellan 1 och 58 procent. Sex studier utvärderade behandlingseffekten på icke-vertebrala frakturer, flertalet behandlade med vitamin D₃. Frakturincidensen varierade mellan 0 och 21 procent i kontrollgrupperna.

Medelåldern i behandlingsgrupperna varierade mellan 50 och 84 år.

Metaanalysen talade för en minskning av andelen personer med nya kotfrakturer. Flertalet studier använde 1- α -hydroxylerat vitamin D, summerad RR 0,63 (0,45–0,88) och en icke-säkerställd trend till minskning av icke-vertebrala frakturer, summerad RR 0,77 (0,57–1,04).

Flera metodologiska problem fanns pga varierande studieupplägg, deltagarnas D-vitaminstatus vid studiestart var okänt, flera icke-blindade studier, olika typer av D-vitamin gavs med och utan kalciumsupplement.

Följande två RCT ingick i de båda systematiska översikterna och har haft stor betydelse för utfallet av metaanalyserna varför vi beskriver dem närmare.

En stor RCT visade att 3 200 institutionsboende franska kvinnor, medelålder 84 år (69–106 år) vid studiestart, som behandlades med 1,2 g kalcium och 20 µg vitamin D-tillskott under 18 månader fick signifikant färre icke-vertebrala frakturer [14]. Den relativa riskreduktionen var totalt sett 0,7; absolut risk 7,6 procent respektive 10,9 procent i placebo-gruppen. Även förekomsten av höftfrakturer minskade signifikant, absolut risk 2,4 procent respektive 4,2 procent i placebo-gruppen. Bortfallet var 46 procent, jämnt fördelat mellan behandlings- och kontrollgrupperna.

Minskad frakturrisik visades i ytterligare en RCT där man gav kalcium tillsammans med D-vitamin, till nordamerikanska kvinnor och män i eget boende med medelålder 71 år [26]. Antalet kliniska, perifera, frakturer minskade signifikant i behandlingsgruppen RR 0,5 (0,2–0,9), absolut risk 5,9 procent respektive 12,9 procent i placebo-gruppen. Antalet frakturer var dock lågt och signifikansen bygger på att samtliga icke-vertebrala frakturtyper räknats samman.

De två följande RCT ingår inte i metaanalyserna och rapporteras därför separat.

En nyligen publicerad 2-årig RCT inkluderade 583 franska institutionsboende kvinnor, medelålder 85±7 år (64–99 år), behandlade med kalcium + D-vitamin eller placebo [15]. Bentäthet eller frakturfrekvens påverkade ej inklusionen i studien. Relativ risk (RR) för höftfraktur i placebo-gruppen var 1,69 (0,96–3,0) dvs det fanns en icke säkerställd tendens till lägre frakturrisik i behandlingsgruppen. Mortaliteten skilde sig ej mellan grupperna. Tre personer avbröt studien pga besvär från magen. Tre personer fick hyperkalcemi pga bakomliggande sjukdomar.

En brittisk RCT som nyligen publicerats och inkluderade 2 686 män och kvinnor i eget boende i åldern 65–85 år undersökte effekten på frakturrisik av en hög dos vitamin D, 100 000 IE givet per os en gång var fjärde månad under fem år [93]. Kapseln med D-vitamin eller placebo skickades hem till deltagarna per post som returnerade en rapport om nytillkomna

frakturer. Kalcium fick deltagarna via sin vanliga kost och intaget beräknades i snitt till 740 mg/dag. Efter fem år hade deltagarna som fått vitamin D en 22 procent lägre risk för någon nytillkommen fraktur, RR 0,78, (0,61–0,99); absolut risk 8,8 procent respektive 11,1 procent i placebo-gruppen. För nytillkommen fraktur i höft, handled/underarm eller ryggkota var RR 0,67, (0,48–0,93); absolut risk 4,5 procent respektive 6,5 procent i placebo-gruppen. Denna studie talar, trots osäkerheten med medicindelning och frakturrapportering per post, för att D-vitaminsupplement kan verka fraktur reducerande bland äldre personer utan kalciumbrist.

Män med osteoporos

I en RCT med nordamerikanska äldre personer i eget boende som beskrivits ovan har en ovanligt stor andel av patienterna varit äldre män (199 män och 246 kvinnor) [26]. I denna studie fann man att kombinerad behandling med kalcium och D-vitamin minskade frakturrisken när samtliga icke-vertebrala frakturer summerades. I den undergrupp av patienter som genomgick bentäthetsmätning fann man samma effekt på bentätheten i helkropp hos kvinnor och män medan frakturincidensen rapporterades sammanslagen för kvinnor och män.

Konklusion

Kombinerad behandling med kalcium och D-vitamin minskar risken för icke-vertebrala frakturer hos äldre kvinnor. Evidensgrad 1.

Behandling med 1- α -hydroxylade D-vitaminanaloger kan minska risken för kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor. Evidensgrad 3.

Kalcium eller vitamin D givet var för sig har inte övertygande visats minska frakturrisken hos kvinnor eller män. Utfallet av behandling med endera läkemedlet kan troligen variera bl a beroende på om brist samtidigt föreligger på det ämne som inte tillförts. Evidensgrad 3.

Kortisoninducerad osteoporos

Två systematiska översikter finns publicerade där tre studier ingår i båda översikterna.

En Cochrane-översikt rör kortisoninducerad osteoporos [43]. I översikten ingår studier med minst 1 års längd av män och kvinnor över 18 års

ålder med systemisk kortisonbehandling. Fem kontrollerade studier där sammanlagt 274 patienter behandlades med vitamin D eller vitamin D-analog + kalcium jämfört med kalcium eller placebo är inkluderade. Tre av studierna använde 1- α -hydroxylrat D-vitamin, de övriga vitamin D₃ eller liknande. Primärt effektmått var bentäthet i ländrygg samt frakturer som sekundärt effektmått i två studier. [28,83]. I ländrygg var ökningen i bentäthet 2,6 procent (0,7–4,5) och i handled 2,5 procent (0,6–4,4) jämfört med placebobehandling. Ingen signifikant frakturminskning kunde påvisas, OR 0,6 (0,1–2,4). Konklusionen blev att behandling med kalcium och vitamin D till patienter som medicinerar med kortison åstadkommer en kliniskt och statistiskt signifikant minskning av BMD-förlusten.

Metodologiska problem fanns med korta uppföljningstider, varierande ålder i studiegrupperna, en icke randomiserad studie, varierande medeldoser av kortison och olika typer av D-vitaminpreparat. Endast i en studie rapporterades bortfallet på ett tydligt sätt.

Den andra systematiska översikten och metaanalysen gällde RCT-studier av minst 6 månaders längd med bentäthet i ländrygg som primärt effektmått och frakturer som sekundärt effektmått [6]. Patienter med kortisonbehandling pga ett flertal olika sjukdomar inkluderades. Elva studier, varav tre studier ingår i den föregående Cochrane-översikten, 479 patienter, inkluderades varav en studie med 6 månaders studielängd, en med 2 års och de övriga med 1 års längd. I tre av studierna gavs 1- α -hydroxylrat D-vitamin, i de övriga vitamin D₃ eller motsvarande. Tre av studierna rapporterade frakturer. Metaanalysen rapporterade semikvantitativa data, "effect size" som visade signifikant positiv effekt på bentätheten och en tendens, men ej säkerställd, minskning av frakturrisken. "Effect size" på bentäthet i metaanalysens summerade data gav en RR 0,6 (0,34–0,85) där 0 står för avsaknad av behandlingseffekt och 0,5 en måttlig effekt. I de inkluderade studierna (en pediatrik studie undantagen) varierade ändringen av bentäthet i ländryggen i behandlingsgrupperna mellan en ökning på 1,7 procent och en minskning på 2,6 procent medan kontrollgruppernas bentäthet varierade mellan en ökning upp till 3,7 procent och minskning på 7 procent.

Vi har inte identifierat några ytterligare frakturstudier efter 1997 med avseende på kalcium- eller vitamin D-behandling av kortisoninducerad osteoporos.

Konklusion

Kortisonbehandlade patienter får minskad förlust av benmassa vid kombinerad behandling med kalcium och D-vitamin. Evidensgrad 1. Frakturdata saknas.

Bisfosfonater

Etidronat

Etidronat är ett första generationens bisfosfonat och har prövats under lång tid mot främst postmenopausal osteoporos. Långvarig daglig tillförsel av etidronat kan orsaka osteomalaci och behandlingen har därför studerats och registrerats som en cyklisk regim med tillförsel av etidronat två veckor per kvartal och i mellanperioderna behandling med kalcium eller kalcium + D-vitamin.

Två systematiska översikter med metaanalyser identifierades, den ena för behandlingseffekterna vid postmenopausal osteoporos och den andra för bisfosfonateffekter vid kortisoninducerad osteoporos. Eftersom den senare huvudsakligen inkluderade studier med etidronat presenteras den här. Vi fann inga RCT som fyllde våra inklusionskriterier och som publicerats efter dessa översikter. Vi har därför begränsat oss till presentation av de båda systematiska översikterna.

Den första systematiska översikten rörde prevention och behandling av postmenopausal osteoporos med etidronat [17]. RCT med minst ett års uppföljningstid inkluderades. I översikten granskades 13 RCT. Etidronat jämfördes mot placebo och kalcium eller kombinerad behandling med kalcium och D-vitamin till båda grupperna. Nio studier (n=1 010) rapporterade incidens av kotfrakturer. Metaanalysen talade för en minskad risk för kotfrakturer i etidronatgruppen, RR 0,60 (0,41–0,88) men påvisade ingen effekt på risken för övriga frakturer, RR 1,00 (0,68–1,42). Effekten var likartad i både preventions- och behandlingsstudierna.

Metaanalysen talade inte för någon skillnad i bortfall mellan behandlingsgrupperna och placebo-grupperna.

Metodologiska problem fanns i flera studier, patientgrupper var små, några studier hade stora bortfall och flera studier var oblandade. Inte oväntat blir därför konfidensintervallen vida (dvs graden av riskminskning osäker) för frakturreduktionen varför resultaten av metaanalysen bör tolkas med försiktighet.

Den andra systematiska översikten gäller behandling med olika bisfosfonatpreparat som prevention eller behandling av kortisoninducerad osteoporos [44]. I översikten granskades 13 RCT (842 patienter). Bisfosfonatbehandling jämfördes mot placebo och kalcium eller kombinerad behandling med kalcium och D-vitamin till båda grupperna. Patienterna led av olika sjukdomar och behandlades med kortison i en dos motsvarande minst 7,5 mg prednisolon/dag. I nio av de 13 studierna var etidronat det bisfosfonatpreparat som prövades, i de övriga fyra studierna risedronat, pamidronat och alendronat. Metaanalysen visade en icke säkerställd trend till färre kotfrakturer i bisfosfonatgruppen, OR 0,76 (0,37–1,53). Bentätheten bibehölls bättre i etidronatgruppen, skillnaden mot placebo-gruppen i ländrygg var 4,3 procent (2,7–5,9) och i höft 2,1 procent (0,01–3,8).

Metodologiska problem fanns eftersom olika bisfosfonatpreparat använts, flera av studierna var små, endast 6 studier var dubbelblinda och 9 var randomiserade.

Konklusion

Etidronatbehandling minskar risken för kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Evidensgrad 2.

Ingen effekt av etidronatbehandling har påvisats vad gäller andra frakturtyper.

Etidronat minskar förlust av benmassa vid kortisonbehandling. Evidensgrad 2.

Frakturminskning vid etidronatbehandling av kortisoninducerad osteoporos är inte säkerställd.

Alendronat

Alendronat är ett aminobisfosfonat och tillhör den andra generationen av bisfosfonater med högre antiresorptiv effekt. Alendronat är godkänt i Sverige för osteoporosbehandling i dosen 10 mg/dag eller 70 mg en gång per vecka.

Vi fann en systematisk översikt med metaanalys av alendronat för prevention och behandling vid postmenopausal osteoporos, fyra stora ($n \geq 1000$) RCT med fraktur som primärt effektmått vid behandling av postmenopausal osteoporos, en RCT med alendronat för prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos och en RCT med behandling av män med osteoporos.

I den systematiska översikten inkluderades alla RCT av postmenopausal osteoporos med uppföljningstid minst ett år och fraktur eller bentäthet som effektmått [22]. Elva studier fyllde inklusionskriterierna, samtliga var dubbelblindade och analyserna var gjorda enligt intention-to-treat. Åtta av studierna rapporterade förekomst av kotfrakturer som primärt eller sekundärt effektmått eller registrerat som röntgenfynd utan att vara effektmått. Samtliga elva studier rapporterade förekomst av icke-vertebrala frakturer även om detta inte var effektmått. Studiegruppernas medelålder varierade mellan 52 och 71 år.

Metaanalysen talar för att behandling med alendronat 5 mg per dag eller högre dos minskar risken för kotfrakturer, summerad RR 0,52 (0,43–0,65). Risken för icke-vertebrala frakturer minskade i de grupper som behandlades med minst 10 mg alendronat per dag, summerad RR 0,51 (0,38–0,69).

De metodologiska problemen utgjordes av bortfall som var högre än 20 procent i tre av studierna.

Metaanalysen visade ingen skillnad mellan gruppen som behandlades med alendronat eller placebo vad gäller rapporterade gastrointestinala biverkningar eller avbrytande av behandlingen pga biverkningar.

Fyra stora RCT med prevention eller behandling av postmenopausal osteoporos ingick i den systematiska översikten och har påverkat utfallet av metaanalysen. De beskrivs därför kortfattat nedan.

I en 3 år lång RCT som rekryterade 994 kvinnor med osteoporos i ländryggen, med och utan frakturer, ledde behandling med alendronat 5–20 mg/dag till en minskad risk för kotfraktur jämfört med placebo, RR 0,52 (0,28–0,95); absolut risk 3,2 procent respektive 6,2 procent i placebo-gruppen [53].

I Fracture Intervention Trial [FIT] inkluderades postmenopausala kvinnor antingen på basen av låg bentäthet eller på basen av befintliga kotkompressioner. Studien innehöll sammanlagt över 6 000 patienter.

I den del som inkluderade kvinnor med manifest osteoporos och kotkompression randomiserades 2 027 postmenopausala kvinnor [10]. Behandlingstiden var 3 år och det primära effektmåttet var nya kotfrakturer. Den relativa riskminskningen (RR) för en eller fler röntgenverifierade kotkompressioner var 0,53 (0,41–0,68); absolut risk 8,0 procent respektive 15,0 procent i placebo-gruppen.

Liknande data, absolut risk för minst en ny kotkompression 2,1 procent respektive 3,8 procent i placebo-gruppen, fann man i den del av studien som utvärderade alendronatbehandling av 4 432 kvinnor med enbart låg bentäthet, T-score i lårbenshals cirka $-1,6$ SD [24]. Vad gäller övriga frakturer, som var sekundärt effektmått, fann man signifikant reduktion av antalet höftfrakturer i studien med manifest osteoporos, RR 0,49 (0,23–0,99) absolut risk 1,1 procent respektive 2,2 procent i placebo-gruppen. [10]. En minskad risk för höftfrakturer RR 0,44, (0,18–0,97) fann man också genom att i efterhand analysera resultatet bland kvinnorna med lägst bentäthet (T-score $<-2,5$ SD i lårbenshals), men utan frakturer vid studiens start [24].

Minskad risk för icke-vertebrala frakturer, RR 0,53 (0,30–0,90); absolut risk 2,4 procent respektive 4,4 procent i placebo-gruppen, har också påvisats i en ettårig multicenterstudie med 1 908 postmenopausala osteoporotiska kvinnor som randomiserades till behandling eller placebo [69].

Effekten av alendronat givet som daglig dos, två doser eller en gång per vecka, i alla grupper en total veckodos om 70 mg, har undersökts i en RCT där biokemiska benmarkörer och bentäthet var primära effektmått [37,69,84]. Efter 2 års behandling fann man ingen skillnad mellan

behandlingsgrupperna vad gäller bentäthet i ländrygg och totalhöft eller benmärkörer. Kliniska frakturer registrerades som negativa utfall och ingen skillnad noterades mellan behandlingsgrupperna.

Män med osteoporos

Vad gäller manlig osteoporos finns det två publikationer som behandlar effekten av alendronat på bentäthet. I båda studierna registrerades frakturer, men dessa utgjorde inte primärt effektmått.

En signifikant minskning av andelen män med minst en nytillkommen röntgenverifierad kotkompression kunde visas efter två års alendronatbehandling av män med osteoporos; absolut risk 0,8 procent respektive 7,1 procent i placebogrupperna [66].

I den andra öppna randomiserade studien jämfördes effekten av två års alendronatbehandling med α -kalcidol och en icke säkerställd trend till färre kotfrakturer fanns i alendronatgruppen; absolut risk 7,4 procent respektive 18,2 procent i α -kalcidolgruppen [77].

Kortisoninducerad osteoporos

En RCT har undersökt effekten av prevention och behandling med alendronat mot kortisoninducerad osteoporos hos 477 kvinnor och män [82]. Denna studie ingår som enda alendronatstudie i metaanalysen av bisfosfonater mot kortisoninducerad osteoporos [44]. Kotfrakturer var sekundärt effektmått. Efter 48 veckors behandling hade patienterna som behandlades med 5 eller 10 mg alendronat per dag en icke säkerställd trend till färre nytillkomna kotfrakturer än placebogrupperna, RR 0,6 (0,1–4,4); absolut risk 2,3 procent respektive 3,7 procent i placebogrupperna.

En uppföljande rapportering från denna studie redovisade de 208 kvinnor och män som vid den förra studiens slut fortfarande behandlades med minst 7,5 mg prednisolon per dag eller motsvarande preparat [3]. De flesta patienterna fortsatte med sin ursprungliga alendronat- eller placebobehandling under ytterligare 1 år. I de sammanslagna alendronatgrupperna var incidensen av kotfrakturer 0,7 procent och i placebo-gruppen 6,8 procent under uppföljningsåret.

Konklusion

Alendronat minskar risken för osteoporosrelaterade frakturer, framför allt kotkompressioner, hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Evidensgrad 1 för kotkompressioner och för perifera frakturer. Evidensgrad 2 för höftfrakturer.

Alendronat minskar risken för kotfrakturer hos män med osteoporos. Evidensgrad 3.

Alendronat minskar förlusten av benmassa vid prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos. Evidensgrad 2.

Underlaget är otillräckligt för att säkerställa minskad frakturrisik vid prevention och behandling med alendronat mot kortisoninducerad osteoporos.

Risedronat

Risedronat tillhör den tredje generationen av bisfosfonater, kväveatomen sitter i en ringstruktur på sidokedjan och den antiresorptiva effekten är hög.

Risedronat är godkänt i Sverige för osteoporosbehandling i dosen 5 mg per dag eller 35 mg en gång per vecka.

I vår granskning inkluderades alla publicerade randomiserade kontrollerade studier med fraktur som primärt eller sekundärt effektmått. I samtliga dessa studier behandlades både kontrollgruppen och risedronatgruppen med kalcium och vid behov D-vitamin.

Vi fann en systematisk översikt med metaanalys som rörde prevention och behandling av postmenopausal osteoporos, tre stora RCT med behandling av postmenopausal osteoporos och tre RCT med prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos.

I den systematiska översikten och metaanalysen inkluderades alla RCT av prevention och behandling av postmenopausal osteoporos med uppföljningstid minst ett år och fraktur eller bentäthet som effektmått [18]. Åtta studier, varav två konferensabstrakt, fyllde inklusionskriterierna och analyserna var gjorda enligt intention-to-treat. Fem av studierna (totalt 4 470 patienter) rapporterade förekomst av kotfrakturer som primärt eller sekundärt effektmått men även de frakturer som registrerades utan att vara effektmått. Sju av studierna (totalt 14 449 patienter) rapporterade

förekomst av icke-vertebrala frakturer (primärt eller sekundärt effektmått eller enbart registrerade). Studiegruppernas medelålder varierade mellan 51 och 78 år.

Metaanalysen talar för att behandling med risedronat 2,5 mg per dag eller högre dos minskar risken för kotfrakturer, summerad RR 0,64 (0,54–0,77) och icke-vertebrala frakturer, summerad RR 0,73 (0,61–0,87). Analys av de patienter som behandlades med 5 mg risedronat per dag (den i Sverige godkända dosen) gav ett likartat resultat. Metodologiska problem i form av stora bortfall förelåg i flera av de stora studierna.

Åtta av studierna rapporterade bortfall och biverkningar. Trots att patienter med mag-tarmstörningar inte hade exkluderats ur studierna fanns ingen skillnad i andelen patienter som avbröt deltagandet i studien eller rapporterade sura uppstötningar, magsmärtor eller inflammation i matstrupen mellan behandlings- och placebogruppen.

Tre stora RCT, med mer än 1 000 deltagare per studie, var inkluderade i den systematiska översikten och har påverkat utfallet av metaanalysen. De kommenteras därför kortfattat nedan.

Vad gäller kotkompressioner hos postmenopausala kvinnor har två större studier gjorts [41,71]. Sammantaget inkluderades nästan 4 000 patienter i dessa båda studier. Problemet med dessa studier är att bortfallet blev mycket stort, nära 40 procent. Detta gör att resultaten till viss del är svårtolkade. Dock framkommer även vid intention-to-treat-analysen en signifikant minskning av antalet kotkompressioner i de behandlade grupperna.

En RCT med höftfraktur som primärt utfallsmått har publicerats [57]. Detta är en stor studie (n=9 331) där prevention av höftfraktur är det primära behandlingsmålet. Under tre år behandlades patienterna antingen med risedronat 2,5 eller 5 mg/dag eller placebo. Samtliga fick 1 g kalcium och upp till 500 IE vitamin D per dag. Två grupper inkluderades, dels kvinnor 70–80 år med låg bentäthet i höften (T-score i lårbenshals <−4 SD eller T-score <−3 SD samt minst en klinisk riskfaktor) dels kvinnor äldre än 80 år med enbart en klinisk riskfaktor för osteoporos eller T-score <−4 SD eller T-score <−3 SD och en lårbenshals längre än 11,1 cm. Data visar att den yngre gruppen med påvisat låg

bentäthet erhöll en signifikant minskning av höftfrakturrisken, RR 0,6 (0,4–0,9); absolut risk 1,9 procent respektive 3,2 procent i placebogruppen. Ingen signifikant effekt på risken för höftfraktur kunde påvisas i den äldre gruppen som var rekryterad huvudsakligen på basen av kliniska riskfaktorer.

Effekten av risedronat givet som daglig dos eller veckodos har undersökts i en RCT där förändring i bentäthet i ländryggen var primärt utfallsmått [11]. Effekten av 1 års behandling med risedronat 5 mg/dag, 35 mg/vecka eller 50 mg/vecka skilde sig inte vad gäller effekten på bentäthet i ländryggen, höft eller benmarkörer. Antalet frakturer var lågt och skilde sig inte heller mellan behandlingsgrupperna.

Kortisoninducerad osteoporos

Två multicenterstudier finns publicerade. Den första, amerikanska, studien beskriver effekten av 12 månaders behandling med risedronat 2,5 eller 5 mg/dag jämfört med placebo [16]. Alla grupperna fick dessutom 0,5 g kalcium/dag. De 228 kvinnor och män som deltog var 18–85 år och hade olika sjukdomar (reumatologiska, lung- eller hudsjukdomar) som föranledde behandling med prednison eller motsvarande minst 7,5 mg/dag sedan högst 3 månader och med förväntad behandling minst 1 år. Fertila kvinnor använde p-piller. Kotfrakturer registrerades genom ryggröntgen vid studiens start och slut. Efter ett års behandling hade grupperna som behandlades med risedronat inte förlorat bentäthet i ländrygg medan placebogruppen förlorade 2,8±0,5 procent.

En icke säkerställd trend till minskning av andelen patienter med nya kotfrakturer fanns i gruppen som behandlats med risedronat 5 mg jämfört med placebo; absolut risk 5,7 procent vs 17,3 procent ($p=0,072$). Man fann ingen skillnad i registrerade biverkningar från övre mag–tarmkanalen mellan de tre grupperna.

Den andra, europeiska, multicenterstudien beskriver effekten av 12 månaders behandling med risedronat 2,5 eller 5 mg/dag jämfört med placebo [72]. Alla grupperna fick dessutom 1 g kalcium och 400 IE vitamin D/dag. De 290 kvinnor och män som deltog var 18–85 år gamla (medelålder 58 år) och hade olika sjukdomar som föranledde behandling med prednison eller motsvarande, minst 7,5 mg/dag, sedan minst

6 månader. Fertila kvinnor använde p-piller. Ryggen röntgades vid start och när studien avslutades för att registrera kotfrakturer.

Efter ett års behandling hade grupperna som behandlades med 5 mg risedronat/dag ökat bentätheten i ländrygg och höft medan placebo-gruppen behöll oförändrad bentäthet.

Trots att studien inte var dimensionerad för att ha fraktur som utfallsmått fann man en minskning av andelen patienter med nya kotfrakturer i de sammanslagna risedronatgrupperna; absolut risk 5 procent jämfört med placebo 15 procent. Man fann ingen skillnad i registrerade biverkningar från övre mag-tarmkanalen mellan de tre grupperna. Det fanns en ökad förekomst av ryggont och ledvärk i gruppen som behandlades med risedronat 5 mg/dag.

Konklusion

Risedronatbehandling minskar risken för kotfrakturer och perifera frakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos. Evidensgrad 1.

Minskad risk för höftfraktur har påvisats i en studie med risedronatbehandling av äldre kvinnor 70–79 år med osteoporos (men inte bland äldre kvinnor med enbart kliniska riskfaktorer). Evidensgrad 2.

Risedronatbehandling av patienter med kortisonbehandling minskar förlust av benmassa. Evidensgrad 2.

Effekten av risedronatbehandling för att minska frakturrisken vid prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos är osäker. Evidensgrad 3.

Inga studier finns vad gäller effekten av risedronat vid manlig osteoporos.

Zoledronsyra

Zoledronsyra är ett fjärde generationens bisfosfonat som inte är godkänt för osteoporosbehandling men däremot för andra skelettsjukdomar.

Preparatet ges som en långsam intravenös injektion och den enda hittills publicerade RCT vid postmenopausal osteoporos beskriver resultatet av det första året i en femårig behandlingsstudie [74]. Studien visar att bentätheten ökar lika mycket, 4–5 procent i ländrygg, cirka 3 procent

i lårbenshals jämfört med placebogruppen, om årsdosen fördelas på en injektion var 3:e månad som om hela årsdosen ges en gång årligen. Muskelvärk och övergående feber förekom oftare i behandlingsgruppen. Frakturdata finns ännu ej rapporterade.

Diskussion

Bisfosfonater är väl dokumenterade vad gäller deras förmåga att minska incidensen av osteoporosfrakturer i högriskpopulationer. Det finns emellertid en del synpunkter på bisfosfonatbehandling som inte belyses i de stora randomiserade studierna utan är diskussion av teoretiska risker och erfarenheter från kliniken. Synpunkterna är ej evidensgranskade men för rapportens fullständighet är de värda att kommentera.

Följsamheten till behandlingen vad gäller perorala bisfosfonater är låg, många patienter avbryter medicineringsen. Det kan vara svårt att övertyga patienten att fortsätta med bisfosfonatbehandlingen när patienten mår bra och medicineringsens syfte är att minska en risk.

Studierna med alendronat och risedronat har inte visat någon skillnad mellan behandlingsgruppen och placebogruppen vad gäller gastro-intestinala besvär även om incidensen besvär är hög i båda grupperna, omkring 20–40 procent. Trots detta är det många klinikers erfarenhet att just mag-tarmproblem lyfts fram som huvudsaklig orsak till att patienterna slutar med medicineringsen. Efter lanseringen av alendronat kom rapporter om svåra biverkningar i form av esofaguserosioner (sår i matstrupen). De senaste åren har färre sådana fall rapporterats in, kanske beroende på att medvetenheten är större och läkare undviker att ordinera perorala bisfosfonater till riskpatienter och att instruktionerna ges tydligare om samtidigt vätskeintag och upprätt kroppsläge.

Långtidsbiverkningar av bisfosfonater har diskuterats utifrån teoretiska aspekter. Farhågorna har gällt störd mineralisering och adynamiskt ”frozen bone”. Vad gäller mineraliseringsstörningar är dessa ett potentiellt problem vid kontinuerlig långtidsanvändning av de tidigaste bisfosfonaterna, etidronat och clodronat. Dessa bisfosfonater har utöver sin anti-resorptiva effekt även en hämmande effekt på mineraliseringen. Emellertid har långtidsstudier av bl a patienter med Pagets bensjukdom påvisat osteomalaci endast hos enstaka patienter. Vad gäller nyare bisfosfonater

som alendronat, risedronat och zoledronat är den anti-resorptiva effekten kraftigare, doserna kan hållas nere och mineralisationshämningen är betydligt mindre. I de studier som gjorts med dessa preparat har man inte kunnat se några fall av osteomalaci. Man har även befarat att de nya potentare bisfosfonaterna skulle kunna orsaka sprött ben efter mångårig användning därför att den naturliga omsättningen är kraftigt hämmad och därmed skulle mikrofrakturer så småningom kunna manifesteras sig som frakturer. Några sådana fall har ej rapporterats. En publicerad öppen uppföljningsstudie med alendronatbehandling upp till 7 år visar inte på någon sådan risk [90], inte heller en ytterligare förlängningstudie upp till 10 år [29]. En öppen förlängningsstudie med cyklisk etidronatbehandling upp till 7 år gav inte heller hållpunkt för negativa skeletteffekter [60]. Mångårig behandling med potenta bisfosfonater har inte rapporterats orsaka osteomalaci eller skört skelett. Säkerheten i behandlingen finns belagd åtminstone så länge som publicerade studier pågått. Försiktighet med bisfosfonatbehandling till yngre är ändå motiverad eftersom de verkliga långtidseffekterna ännu inte är dokumenterade.

Frakturstudier med alendronat och risedronat är alla gjorda med daglig dosering. För att förbättra följsamheten har båda dessa preparat nu lanserats i beredningsformer med veckodosering. Enstaka studier har undersökt risken för gastrointestinala biverkningar vid behandling med veckotablett och inte funnit någon skillnad jämfört med placebobehandling [37]. Studierna som ligger till grund för dessa lanseringar är utslutande studier där sekundära utfallsmått jämförs mellan daglig- och veckoberedning. Uppgången i bentäthet och nedpressning av resorptionsmarkörer är identiska för dessa två bisfosfonater oavsett om de ges som daglig dos eller som veckotablett [11,37,84]. Dock finns det inga frakturdata för de i dag ofta använda veckotabletterna med bisfosfonater.

Östrogen

Effekten av östrogenbehandling vid osteoporos har tidigare granskats i SBU-rapporten "Behandling med östrogen" nr 131, 1996 samt i den uppföljande rapporten "Behandling med östrogen" nr 159, 2002 [2] som avhandlat östrogenanvändning i klimakteriet. Slutsatserna från de tidigare rapporterna sammanfattas nedan.

I den aktuella granskningen har därefter tillkommen litteratur granskats. Med östrogenbehandling avses behandling med så kallade medelpotenta östrogener som vanligen används för behandling i klimakteriet. Östrogenbehandling i form av p-piller eller lågdosbehandling avsedd för lokala slemhinnebesvär ingår ej.

Sammanfattning av tidigare resultat

Slutsatserna i den första rapporten 1996 grundades avseende *frakturrisk* i princip enbart på observationsstudier, både fall-kontroll- och kohortstudier. I den senare rapporten 2002 hade några randomiserade studier tillkommit, liksom en metaanalys som även analyserat data från studier som primärt inte haft fraktur som effektmått, men där frakturdata fanns redovisade eller i några fall kunnat fås från författarna [91]. Metaanalysen visade totalt 27 procents minskning av kliniska frakturer (kotfrakturer ingick ej i materialet), RR 0,73 (0,56–0,94) och för höft eller handledsfrakturer 0,60 (0,40–0,91) vid östrogenbehandling. Effekten var tydligast för kvinnor under 60 års ålder, RR 0,67 (0,46–0,98), men mindre säker för äldre kvinnor RR 0,88 (0,71–1,08).

I observationsstudier har en samstämmigt fraktureducerande effekt visats. Risken för fraktur har tidigare beräknats kunna halveras vid behandling insatt i 50-årsåldern, men med tendens till avtagande effekt med ökad tid efter avslutad behandling. En sammanvägd bedömning av informationen från randomiserade studier och från observationsstudier gav att östrogenbehandling bedömdes minska risken för fraktur framför allt hos kvinnor under 60 år. Det vetenskapliga underlaget bedömdes som måttligt starkt.

För äldre kvinnor bedömdes det vetenskapliga underlaget ännu vara oklart.

Avseende effekten av östrogenbehandling på *benmassa* förelåg redan i den första rapporten ett stort antal randomiserade studier, ytterligare studier tillkom i den senare rapporten.

Samstämmigt visade dessa med ett starkt vetenskapligt underlag att kontinuerlig tillförsel av östrogen kan bevara benmassan kring menopausen. Få studier sträcker sig längre än fyra år.

Nya resultat

Fyra systematiska översikter/metaanalyser samt tre randomiserade studier där fraktur varit primärt effektmått eller där frakturdata redovisats har bedömts. Samtliga effektmått redovisas i tabellerna, i texten nedan diskuteras främst frakturdata.

Systematiska översikter/metaanalyser

I en uppföljning av den tidigare metaanalysen analyserades sambandet mellan östrogen, i kombination med gestagenbehandling, och risken för kotfraktur. Man fann en signifikant fraktur reducerande effekt motsvarande 33 procent (45–98 procent) i summationsmått [92].

En metaanalys studerade dels effekten av östrogen avseende fraktur, dels effekten avseende benmassa. För fraktur fann man en trend för minskad frakturrisik för både kotfrakturer och övriga frakturer RR 0,66 (0,41–1,07) respektive 0,87 (0,71–1,08) men resultaten nådde inte statistisk signifikans. För benmassa fann man en övertygande och konsistent ökning i alla mätlokalisationer [95].

En systematisk översikt rörande flera utfallsmått, där både observationsstudier och randomiserade kontrollerade studier medtagits, och där resultaten av den nedan under rubriken ”Enskilda studier” diskuterade WHI (Women’s Health Initiative)-studien också ingick, konkluderade att östrogenbehandling minskar risken för osteoporosfrakturer, liksom för kolorektalcancer medan effekten på hjärtsjuklighet, stroke, venös tromboembolism, bröstcancer och gallvägssjukdom är ogynnsam. Den blandade studiedesignen gör storleken av de funna effekterna svårtolkade [65].

I en begränsad översikt grundad på fyra randomiserade studier inklusive WHI-studien, omfattande totalt över 20 000 kvinnor följda i genomsnitt 4,9 år, beräknas den relativa risken för fraktur till 0,72 (0,52–0,98). I en sammanfattande beräkning anges antalet negativa händelser (ökning av bröstcancer och venös tromboembolism) överstiga antalet gynnsamma händelser (färre frakturer och färre fall av kolorektal cancer) under en behandlingstid på cirka fem år hos friska postmenopausala kvinnor. WHI-studien får i denna analys stor tyngd då den bidrar med huvuddelen av antalet deltagare, och även huvuddelen av antalet händelser [9].

Enskilda studier

Av stor betydelse är den stora primärpreventiva studie från USA, Women's Health Initiative (WHI) som syftar till att studera effekten av flera olika primärpreventiva åtgärder för att minska incidensen av bröstcancer, kolorektalcancer samt frakturer hos friska postmenopausala kvinnor [1]. Totalt har 373 092 postmenopausala kvinnor screenats för eventuellt deltagande i studien, av dessa har 161 809 kvinnor rekryterats under åren 1993–1998 till olika delstudier. Den studie som rörde behandling med östrogen och gestagen i kombinationsbehandling, omfattande 16 608 kvinnor, avbröts i förtid sommaren 2002 efter i genomsnitt 5,2 års uppföljningstid, mot planerat över 8 år.

Primärt effektmått i denna studie var hjärtsjuklighet och bröstcancerinsjuknande. Man definierade också ett flertal andra sjukdomar och ett globalt index, innefattande stroke, lungembolism, endometriecancer, kolorektalcancer, höftfraktur och död av andra orsaker summerande balansen mellan risker och fördelar. Studien avbröts pga ökande bröstcancerincidens samt då totalt sett de negativa effekterna övervägde jämfört de positiva [79].

Avseende frakturdata fann studien en minskad risk i behandlingsgruppen jämfört placebogruppen, uttryckt som estimerat Hazard Ratio (HR). Konfidensintervall uttrycks i studien både nominellt och som justerat, där de senare justerats för multipla statistiska testningar som utförts under monitoreringsprocessen i studien. I den rapport som hittills publicerats från studien har främst de nominella konfidensintervallen diskuterats, även om båda angivits. För frakturer redovisas följande data med 95 procent nominellt konfidensintervall:

- Höftfraktur HR 0,66 (0,45–0,98), totalt 106 fall
- Kotfrakturer HR 0,66 (0,4–0,98), totalt 101 fall
- Andra osteoporotiska frakturer HR 0,77 (0,69–0,86), totalt 1 280 fall
- Totalt antal frakturer HR 0,76 (0,69–0,85) totalt 1 438 fall.

För höft- respektive kotfrakturer är resultaten inte längre statistiskt signifikanta då de justerade konfidensintervallen anges, då det rör sig om få fall, medan för andra osteoporosfrakturer och för totalantalet frakturer kvarstår statistisk signifikans.

För den totala effekten beräknades den absoluta risken i behandlingsgruppen jämfört med placebo, omräknat per 10 000 personår, för de primära utfallsmåtten vara sju fler hjärthändelser, åtta fler strokefall, åtta fler lungembolier, åtta fler bröstcancerfall, fem färre höftfrakturer och sex färre fall av kolorektalcancer. Totalt var den absoluta överrisken omräknat i händelser i det globala indexet 19 fall på 10 000 personår.

Man beräknade med Kaplan-Meierkurvor också tidsförloppet. För de flesta sjukdomarna började skillnaderna mellan behandlingsgruppen och placebogruppen tidigt, redan första och andra året, utom för bröstcancer där skillnaden kom efter det fjärde året.

Den delstudie som studerar enbart östrogen jämfört placebo pågår fortfarande (december 2002), några resultat från denna är inte kända.

Frakturdata har också publicerats i en öppen uppföljning av en prospektiv randomiserad kontrollerad studie rörande sekundärpreventiv effekt av östrogen-gestagenbehandling vid existerande hjärtsjukdom [45]. I originalstudien sågs ingen effekt på risken för fraktur efter 4,1 år, HR 1,16 (0,55–2,44) för höftfraktur [46]. Dessa data var också inkluderade i den tidigare refererade metaanalysen av Torgerson [92].

I uppföljningsstudien över 2,7 år var HR för höftfraktur 2,11 (1,06–4,19) och totalt under hela studien 1,61 (0,98–2,66) således ingen skillnad mellan grupperna. Någon skillnad mellan grupperna kunde ej heller påvisas för kotfraktur, handledsfraktur, andra frakturer eller totala antalet frakturer.

För andra händelser påvisades en signifikant ökad risk för venös tromboembolism och gallvägsoperation i behandlingsgruppen. För hjärtsjuklighet kunde någon skillnad i de primära utfallsmåtten hjärtinfarkt eller död i hjärtsjukdom inte påvisas under vare sig någon av delstudierna eller för hela uppföljningstiden [36].

Ytterligare frakturdata har publicerats i en randomiserad studie där huvudsyftet var att studera effekten av östrogenbehandling på risk för stroke eller död hos en population med tidigare stroke eller TIA [96]. Någon signifikant skillnad i frakturrisik mellan grupperna sågs ej i denna studie, men det totala antalet händelser var i denna studie litet,

för höftfraktur totalt 23 fall, RR 0,6 (0,3–1,4). Någon sekundärpreventiv effekt av östrogenbehandling i den aktuella gruppen kunde inte påvisas.

WHI-studien utgör den hittills enda prospektiva primärpreventiva randomiserade studien som dimensionerats adekvat för att studera flera utfall vid östrogenbehandling. De resultat som hittills framkommit får tillmätas stor tyngd.

I den sammantagna bedömningen av ovanstående studier är en fraktur-reducerande effekt av östrogenbehandling både för höftfrakturer och andra osteoporotiska frakturer nu visad. Dock saknas fortfarande data för kvinnor med hög risk för osteoporos/fraktur vilket är den grupp där annan specifik farmakologisk behandling är godkänd. Skillnad i bakgrundsrisik mellan de studiepopulationer som ingått i bisfosfonat- och SERM-studier och den population väsentligen friska postmenopausala kvinnor som ingått i WHI-studien medför att mått som NNT (number needed to treat) inte kan översättas mellan studierna utan bör modelleras på samma riskbefolkning.

Det bör också beaktas att huvuddelen av all information kommer från studier utförda i USA. En stor primärpreventiv studie från Storbritannien, Australien och Nya Zeeland har nyligen avbrutits pga långsam rekrytering då resultaten från WHI-studien blev kända. Det är osannolikt att fler stora primärpreventiva studier kommer att startas.

Konklusion

Östrogen har visat primärpreventiv effekt vad gäller förlust av benmassa. Evidensgrad 1.

Östrogenbehandling i kombination med gestagen har en primärpreventiv effekt vad gäller risken för höftfraktur och andra osteoporotiska frakturer. Evidensgrad 1.

Östrogen i kombination med gestagen har visats vara behäftat med ökad risk för bröstcancer och venös tromboembolism. För hjärtsjuklighet och stroke föreligger ingen skyddseffekt, möjligen en ökad risk.

För östrogenbehandling utan tillägg av gestagen är det sammanlagda kunskapsläget ännu oklart.

Det saknas fortfarande prospektiva randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av östrogenbehandling vid osteoporos hos äldre patienter och de med ökad osteoporosrisk, dvs de som främst utgör målgrupp för behandlingen.

Kortisoninducerad osteoporos

Endast studier som haft fraktur eller bentäthet som primärt utfallsmått har ingått i urvalskriterierna. För bentäthetsstudier har uppföljningstid på minst 12 månader accepterats. Endast systematiska översikter, meta-analyser och randomiserade kontrollerade studier har sökts.

Endast en randomiserad kontrollerad studie där kortisonbehandlade patienter ingått har påträffats [40]. Postmenopausala kvinnor med reumatoid artrit randomiserades till transdermalt östrogen (50 µg/24h) samt noretisteron 1 mg eller till kalciumtillskott motsvarande 400 mg dagligen. En subgrupp motsvarande 42 patienter, 21 i varje arm stod på peroral kortisonbehandling. Bentäthetsmätning efter två år visade signifikant ökad bentäthet i ländryggen i östrogengruppen men ej i kalciumgruppen. Studien var ej blindad, med relativt stort bortfall (10 av 42) och får tillmätas ringa bevisvärde.

Konklusion

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att värdera effekten av östrogen vid kortisoninducerad osteoporos.

Östrogenanaloger

Raloxifen (SERM)

En systematisk översikt rörande effekten av raloxifen vid osteoporos har bedömts [19]. Denna grundar sig på sju studier där två studier har fraktur som utfallsmått, övriga rör bentäthet. Två av de senare är opublicerade och en ettårsstudie rör kombinationsbehandling med bisfosfonat. Den systematiska översikten i sig bedöms som välgjord och har medtagits i underlaget för de sammanfattande slutsatserna nedan avseende bentäthet. De publicerade studier som ingår i den systematiska översikten har också återfunnits i vår sökning. Vi har dock exkluderat några av dessa studier då de inte uppfyllt de inklusionskriterier som angivits ovan, och även

uteslutit en liten frakturstudie som inte uppfyllde uppställda metodologiska krav [56].

Avseende frakturutfall grundas slutsatserna helt på en enda stor studie, MORE-studien (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) [30], som även dominerar den systematiska översikt som diskuterats ovan. Detta är den enda studie som redovisar frakturdata. För kotfraktur visas en minskad risk med cirka 30–40 procent (absolut riskminskning 4 procent) hos en högriskgrupp med låg bentäthet och/eller tidigare kotfraktur. Riskminskningen var större i gruppen med tidigare fraktur. Från denna studie har nu även fyraårsdata presenterats, med väsentligt likartat resultat [27].

För övriga frakturer har fraktur reducerande effekt inte visats, vare sig i den första analysen efter tre år, eller i fyraårsuppföljningen, RR 0,93 (0,81–1,06).

Avseende bentäthet har, förutom MORE-studien, en större randomiserad placebokontrollerad studie, som egentligen utgör två studier, en europeisk och en nordamerikansk, med identisk design identifierats. Från en från början planerad femårsstudie har två- respektive treårsdata publicerats [47]. Den senaste uppföljningen ingår även i den ovan diskuterade systematiska översikten. Studien, som rör primärprevention, är behäftad med ett stort bortfall och får därför tillmätas lägre bevisvärde.

Raloxifen har, grundat på ovanstående, visats öka bentätheten jämfört med placebo, dock i något mindre grad än vad som ses i studier av östrogen och bisfosfonater [19,30,47,59].

Effekter på andra organ

SERM-preparat kan liksom östrogen förväntas ha effekt på flera andra organ än skelettet, där effekten beror på vilken grad av östrogenagonist- eller antagonisteffekt som föreligger.

För helhetsbedömningen av användningsområdet för SERM-preparat måste även övriga effekter beaktas. För raloxifen föreligger i princip ännu endast information från den stora MORE-studien. Denna var inte primärt designad för andra frågeställningar än osteoporos vilket gör att övriga resultat ännu får tolkas med försiktighet.

Raloxifen syntetiserades ursprungligen för bröstcancerbehandling, och har i tidigare experimentella studier visats hämma proliferation av östrogenreceptorpositiva bröstcancer-cell-linjer samt hämma brösttumör i råttmodeller. I kliniska försök har det dock visats vara mindre effektivt än tamoxifen [48].

För primärprevention finns data endast från MORE-studien, där antalet bröstcancerfall var litet (40 fall). I detta material sågs en riskreduktion för östrogenreceptorpositiv bröstcancer, RR 0,24 (0,13–0,44) med en absolut riskminskning motsvarande 0,008 procent [25]. I en uppföljning efter fyra år tillkom ytterligare några fall, de övergripande sambanden ändras dock inte nämnvärt [13]. Mortalitetsdata saknas ännu. Även om det ännu är för tidigt att dra slutsatser rörande eventuell skyddande effekt av raloxifen avseende bröstcancer så finns det inget som talar för att ökad risk skulle föreligga.

I MORE-studien sågs efter tre år en ökad risk för djup ventrombos och/eller lungemboli i behandlingsgruppen med en absolut riskökning motsvarande 0,7 procent, motsvarande ”numbers needed to harm” (NNH)=155, vilket tämligen väl motsvarar risken vid östrogenbehandling.

Fyraårsuppföljningen visade ingen skillnad avseende hjärt-kärlsjukdom eller slaganfall i studien som helhet, men de med ökad risk för hjärt-kärlsjuklighet uppvisade en signifikant riskreduktion [7]. Detta får betraktas som ett ännu osäkert fynd med hänsyn till att studien primärt var planerad för osteoporos. För mer definitiv kunskap kring raloxifens effekt vid hjärt-kärlsjukdom avvaktas den pågående randomiserade studien där raloxifen jämförs med placebo vid riskfaktorer för hjärtsjukdom eller anamnes på tidigare hjärtsjukdom (RUTH – Raloxifene Use for The Heart trial).

I MORE-studien förelåg ingen skillnad i kognitiv funktion mellan raloxifen och placebogruppen vare sig före behandling eller efter tre år [97]. Livskvaliteten har studerats i en placebokontrollerad prospektiv studie av friska kvinnor. Någon effekt på livskvaliteten kunde inte påvisas jämfört med placebo för vare sig raloxifen eller konjugerade östrogener [87]. Raloxifen har visats öka förekomsten av värmevallningar hos postmenopausala kvinnor [19].

Konklusioner

Raloxifen minskar förekomsten av kotfrakturer hos kvinnor med osteoporos, i samma storleksordning som övriga resorptionshämmare. Evidensgrad 1.

För andra osteoporosfrakturer än kotfrakturer har fraktur reducerande effekt inte visats.

Raloxifen ökar bentätheten jämfört placebo, dock i något mindre grad än vad som visats för östrogen och bisfosfonater. Evidensgrad 1.

Tibolon

inga studier rörande tibolons effekt på frakturnrisk har identifierats. För bentäthet finns ett flertal studier. En systematisk översikt som grundar sig på placebokontrollerade, randomiserade studier t o m augusti 2001, samt ytterligare en översikt som även inkluderat icke-randomiserade, öppna studier och observationstudier har identifierats [62,63]. Då den senare översikten haft en tydligt redovisad sökstrategi samt tydligt redovisat design och utfall i de ingående studierna har även denna bedömts kunna ingå i granskningen.

I de båda översikterna identifierades totalt sex placebokontrollerade randomiserade studier. De flesta studierna är små, ingen har längre uppföljning än två år. I samtliga studier ökade bentätheten vid behandling med tibolon jämfört placebo. Ytterligare två randomiserade placebokontrollerade studier där kvinnor med osteoporos (med eller utan tidigare fraktur) ingick identifierades i vår sökning [68,88]. Även dessa visar ökad bentäthet vid behandling med tibolon jämfört placebo. Storleksmässigt förefaller ökningen ligga på ungefär samma nivå som för annan östrogenbehandling.

Jämförelse med östrogen har också gjorts i två randomiserade studier [80,89], samt två studier där en kvasirandomiserad modell använts, med en obehandlad kontrollgrupp och randomisering mellan tibolon och olika östrogenpreparat [54,61]. I dessa studier ökar bentätheten över tid på både tibolon och annan hormonbehandling, ökningen förefaller vara av ungefär samma storleksordning. Dessa studier får dock tillmätas ett lågt bevisvärde.

Avseende tibolons effekt på andra organ än skelettet har inga studier som redovisar kliniska utfallsmått påträffats. Dessa aspekter diskuteras därför inte vidare här, men finns belysta i de båda översiktsartiklarna [62,63]. För bedömning av tibolons effekt på klimakteriebesvär hänvisas till SBU-rapport nr 159 ”Behandling med östrogen” [2].

Konklusion

Tibolon uppvisar en gynnsam effekt på bentäthet i samma storleksordning som annan östrogenbehandling. Evidensgrad 1.

Övriga preparat

Paratyreoideahormon (PTH)

Preparatet är godkänt av EU 10 juni 2003.

En RCT har rapporterat effekten på frakturer, som primärt eller sekundärt effektmått, vid subkutan injektionsbehandling med PTH vid postmenopausal osteoporos och med placebobehandlad kontrollgrupp [64]. I denna RCT randomiserades 1 637 osteoporotiska äldre kvinnor med minst en kotfraktur till behandling med enbart kalcium och vitamin D eller tillägg av dagliga injektioner under huden med PTH 20 µg eller 40 µg per dag under 3 år. Studien avbröts i förtid efter 18 månader pga rapporter om tumörutveckling hos råttor. Trots det för tidiga avbrytandet visade sig data vara positiva vad gäller behandlingseffekten. Bentätheten ökade med 6 procent i höften och med så mycket som 13 procent i ryggen, vilket tyder på en ökad benformation. Relativa risken att drabbas av minst en ny kotkompression var 0,35 (0,22–0,55); absolut risk 5 procent respektive 14 procent i placebogrupperna för 20 µg gruppen och 0,31 (0,19–0,50); absolut risk 4 procent respektive 14 procent i placebogrupperna för 40 µg gruppen.

En RCT har rapporterat effekten av PTH-behandling vid kortison-inducerad osteoporos bland 51 postmenopausala kvinnor som sedan minst ett år var substituerade med östrogen och minst 5–20 mg prednison eller motsvarande per dag [52]. De randomiserades till fortsatt HRT eller tillägg av PTH-injektioner 25 µg subkutant en gång per dag. Alla fick 800 IE vitamin D/dag och kalciumtillskott upp till ett sammanlagt intag, kost + supplement på 1,5 g/dag. Efter 1 års behandling med PTH

hade bentätheten i ländrygg mätt med QCT ökat $35\pm 5,5$ procent och mätt med DXA $11\pm 1,4$ procent i PTH-behandlingsgruppen jämfört med $1,7\pm 1,8$ procent och $0\pm 0,9$ procent i den grupp som inte fick tillägg av PTH. Ändringen i bentäthet i handled och höft var liten och skilde sig inte mellan grupperna.

En liten RCT har beskrivit effekten av PTH-behandling av 23 män med osteoporos [49]. Tio män fick daglig subkutan PTH-injektion 400 IE, samtliga fick kalcium + D-vitamin. Efter 18 månaders behandling hade bentätheten i ländrygg ökat $13,5\pm 3$ procent i PTH-gruppen men var oförändrad i kontrollgruppen. Bentätheten i totalhöft ändrades inte. Studien var inte dimensionerad för att bedöma fraktureffekt.

Konklusion

PTH ökar bentätheten i rygg och höft hos äldre kvinnor med postmenopausal osteoporos och minskar risken för kotfrakturer. Evidensgrad 1.

Kortisonbehandlade östrogen-substituerade osteoporotiska kvinnor ökar bentätheten i ländrygg när PTH läggs till behandling. Evidensgrad 3.

Frakturdata saknas vid kortisoninducerad osteoporos.

PTH ökar bentätheten i ländrygg hos osteoporotiska män, men frakturstudier saknas. Evidensgrad 3.

Fluorid

En systematisk översikt har granskat effekten av fluoridbehandling vid postmenopausal osteoporos [39]. I översikten inkluderades alla RCT med fluoridbehandling. Kalcium- och D-vitaminbehandling till kontrollgruppen accepterades om den även gavs till den fluoridbehandlade gruppen. Effektmåtten var alla slags frakturer och bentäthet. Översikten inkluderade 11 studier (n=1 429). Doserna varierade mellan natriumfluorid 4,5–41,25 mg/dag eller monofluorofosfat 20–26,4 mg/dag, i en studie som depåberedning. Alla studier inkluderade behandling med kalcium 400–2 000 mg/dag. Ökningen i bentäthet i ländrygg var högre i fluoridgruppen, efter två år 8,1 procent (7,15–9,09) och efter fyra år 16 procent (14,65–17,5 procent). Andelen patienter med nya kotfrakturer skilde sig ej signifikant varken efter två eller fyra år. Incidensen av övriga frakturer skilde sig inte efter två års behandling men ökade däremot i fluorid-

gruppen efter fyra års behandling, RR 1,85 (1,36–2,5), särskilt tydligt vid höga fluoriddoser och snabbresorberbara preparat.

Andelen patienter som avslutade behandlingen pga biverkningar skilde sig inte mellan fluorid- och kontrollgruppen. Efter fyra år hade fluoridgruppen högre förekomst av gastrointestinala biverkningar, RR 2,18 (1,69–4,57). Likaså var smärtor i nedre extremiteterna vanligare bland de fluoridbehandlade patienterna, RR 3,5 (1,74–7,04).

Efter denna systematiska översikt har det tillkommit ytterligare två RCT med fraktur som effektmått vid postmenopausal osteoporos, behandlingstider 27–42 månader, och varierande fluoriddoser, varav en i depåberedning, jämfört med placebo. I den ena studien [38] fick de fluroidbehandlade kvinnor som inte stod på östrogen fler kotfrakturer än de placebobehandlade kvinnorna, medan kotfrakturincidensen minskade i den andra studien, RR 0,40 (0,17–0,95), där fluroiddosen gavs i depåberedning [81].

En RCT har undersökt effekten av fluoridbehandling av osteoporotiska män och fann att incidensen av kotfrakturer minskade efter tre års fluoridbehandling, 10 procent jämfört med kontrollgruppen 17 procent [76].

En öppen RCT har studerat effekten av fluoridbehandling vid kortison-inducerad osteoporos under 18 månader [78]. Fluoridgruppen ökade bentätheten i ländryggen $7,8 \pm 2,2$ procent medan kontrollgruppen ökade $3,6 \pm 1,3$ procent. Inga signifikanta förändringar sågs i höftens bentäthet. Kotfrakturer registrerades inte och endast två perifera frakturer inträffade under studieförloppet.

Konklusion

Fluoridbehandling ger påtagliga öknings av bentätheten i ländryggen. Evidensgrad 1.

Fluoridbehandling i de givna beredningarna och doserna minskade inte entydigt risken för kotfraktur men däremot tycktes risken för övriga frakturer öka. Evidensgrad 2.

Det terapeutiska fönstret för fluoridbehandling är troligen smalt och biverkningar är inte ovanliga. Ytterligare studier behövs vad gäller doseringar och effekten av depåberedningar.

Endast enstaka studier har undersökt effekten vid manlig osteoporos och vid kortisoninducerad osteoporos, även här behövs ytterligare studier.

Tillväxthormon (GH)

Inga systematiska översikter eller studier med fraktur som primärt effektmått har identifierats vid sökningen. Tre RCT har studerat effekten på bentäthet efter minst två års behandling av postmenopausala kvinnor med osteoporos medan en studie har undersökt GH-effekten på män.

Ett flertal studier med kortare behandlingstider än två år har exkluderats.

Två små RCT randomiserade kvinnor med postmenopausal osteoporos till cyklisk behandling med GH tillsammans med kalcitonin eller placebo. I den första studien fick patienterna en liten ökning i bentäthet i ländrygg när kombinerad cyklisk behandling gavs med GH och kalcitonin medan grupperna som bara fick cykiskt GH eller bara kalcitonin förlorade i bentäthet [35]. I den andra studien var cirka 40 procent av kvinnorna substituerade med HRT [42]. Resultatet blev att kvinnor som behandlades med enbart GH eller GH tillsammans med kalcitonin ökade sin bentäthet i ländryggen. Man fann ingen skillnad mellan kvinnor med och utan HRT.

En tredje nyligen publicerad svensk RCT har undersökt effekten av tre års GH-behandling av 50–70-åriga HRT-behandlade kvinnor med en uppföljningsstudie år 4–5 [51]. Två olika GH-doser, 1 eller 2,5 IE/dag, som daglig subkutan injektion under tre år. Samtliga fick dessutom 0,75 g kalcium och 400 IE-vitamin D per dag under fem år. Både areal bentäthet (BMD), benyta och benmassa (BMC) undersöktes. Efter 3 års GH-behandling hade BMC ökat i båda GH-grupperna. Efter 4 år hade BMC i ländrygg ökat ytterligare, totalt 14 procent, och i lårbenshals 13 procent med den högre GH-dosen. Under det femte året minskade BMC i gruppen som fått den högre GH-dosen men BMC, BMD och kotkropparnas yta i ländryggen var högre än vid studiestarten. Endast tre frakturer inträffade under studieperioden.

En öppen okontrollerad studie har publicerats som studerat effekten av två olika GH-behandlingar för osteoporotiska män 29–62 år gamla [33]. Patienterna randomiserades till antingen daglig subkutan injektion

av GH eller cyklisk behandling 2 veckor per månad. Efter två års behandling hade bentätheten i total kropp ökat cirka 2,5 procent i båda GH-behandlingsgrupperna. Bentätheten fortsatte att öka under år 3, efter att GH-behandlingen avslutats.

Konklusion

GH-behandling ökar bentätheten hos osteoporotiska kvinnor och män vid längre behandling. Evidensgrad 3. Frakturdata saknas.

Androgener

Behandling med androgener kan utgöras av anabola steroider, kortikosteroider med androgena effekter och testosteron (manligt könshormon).

Inga systematiska översikter har identifierats vad gäller androgena preparat och osteoporosbehandling. Ett flertal studier kortare än 2 år har exkluderats.

Två kontrollerade men ej randomiserade studier har utvärderat effekten av den anabola steroiden nandrolon. I den ena studien jämfördes effekten av 2 års behandling med 1- α -hydroxylrat D-vitamin eller kalcium-infusioner [32]. Studien inkluderade 60 patienter varav 26 bortföll. Man bedömde att frakturincidensen minskade under det andra behandlingsåret.

I den andra studien jämfördes effekten av placebo, kalcitonin i nässpray, nandrolon eller kombinerad behandling med kalcitonin och nandrolon under 2 år till 123 kvinnor 60–88 år [31]. Både gruppen som kalcitoninbehandlats och gruppen som nandrolonbehandlats ökade sin bentäthet i ländryggen mer än placebogruppen eller den kombinerade behandlingsgruppen.

I en liten studie randomiserades 15 kortisonbehandlade män till behandling med testosteron eller till kontrollgrupp under 1 år [75]. Patienterna som behandlades med testosteron ökade sin bentäthet i ländryggen 5,0 \pm 1,4 procent medan kontrollgruppens bentäthet var väsentligen oförändrad.

Konklusion

Begränsade data talar för en positiv effekt av nandrolon på bentätheten hos äldre kvinnor. Evidensgrad 3. Underlag saknas för att bedöma effekt på frakturrisk.

Otillräckliga data finns för att bedöma effekten av androgenbehandling vid kortisoninducerad osteoporos eller till osteoporotiska män med normal halt av testosteron.

Kalcitonin

Kalcitonin är ett hormon som bildas i speciella celler i sköldkörteln och hämmar de benresorberande osteoklasterna. Ett injicerbart syntetiskt laxkalcitoninpreparat finns godkänt i Sverige för behandling av sjukligt förhöjd kalciumhalt i blodet samt för en annan bensjukdom, Morbus Paget. I flera andra länder finns kalcitonin godkänt som nässpray för behandling av osteoporos.

Sökningen identifierade tre systematiska översikter med metaanalyser, en som undersökt effekten av kalcitonin för behandling av postmenopausal osteoporos, en som jämför effekten av kalcitonin med etidronat vid postmenopausal osteoporos och en som beskriver effekten av kalcitonin vid prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos.

Inga studier som fyllde våra inklusionskriterier finns publicerade efter att dessa systematiska översikter sammanställdes varför vi endast presenterar dessa.

I en nyligen publicerad systematisk översikt undersöktes effekten av kalcitonin vid behandling av postmenopausal osteoporos [20]. I inkluderade RCT hade kvinnorna behandlats med kalcitonin och effekten på bentäthet och/eller frakturer jämförts med effekten av placebo eller kalcium + D-vitamin under minst ett år.

Trettio studier (n=3 993) fyllde kriterierna, varav fyra studier (n=1 404) rapporterade förekomst av kotfrakturer och tre studier effekten på övriga frakturer. Sexton studier innebar behandling, de övriga prevention. Femton studier var blindade. Nio studier hade mer än 20 procent bortfall maximalt 59 procent. Kalcitonin gavs på flera olika sätt, flertalet

med nässpray men även intramuskulära injektioner, stolpiller och subkutana injektioner ingick.

Metaanalysen gav resultatet att kalcitonin reducerade risken för kotfrakturer, RR 0,46 (0,25–0,87). Den enda större studien med fraktur som effektmått visade gränssignifikans för minskning av kotfrakturer, RR 0,79 (0,62–1,00). För övriga frakturer framkom inte i metaanalysen någon säker effekt av kalcitoninbehandling, RR 0,52 (0,22–1,23).

Rapporter om biverkningar saknades i flertalet studier. Metodologiska problem fanns i form av större behandlingseffekter i de små studierna än i den enda större studien, vilket gör att metaanalysens slutsatser vad gäller frakturminskning måste bedömas med försiktighet.

I en systematisk översikt gjordes en sammanställning och metaanalys av kalcitonineffekterna på prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos [21]. I denna inkluderades RCT och CT av kalcitonin givet subkutant eller som nässpray till vuxna patienter med systemisk kortisonbehandling. Tillskott av kalcium och D-vitamin accepterades i kontrollgruppen om det också gavs till kalcitoningruppen. Prevention definierades som åtgärder till patienter som tagit kortison mindre än 3 månader och behandling var åtgärder till patienter som använt kortison mer än 3 månader. Effektmåtten som eftersöktes var bentäthet efter minst 6 månader samt alla slags frakturer. Nio studier identifierades (n=441). Ökningen i bentäthet i ländryggen var 3,2 procent (0,3–6,1) efter 12 månader men skilde sig inte signifikant efter 24 månader. Ingen effekt sågs på bentätheten i höften. Kotfrakturer rapporterades i fem av studierna (n=256). Risken för kotfraktur eller överiga frakturer skilde sig inte signifikant mellan kalcitonin- och placebogrupperna. Den metodologiska kvaliteten skattades genomgående lågt. Metodologiska problem bestod bl a i att effekten tycktes lägre vid prevention än vid behandling, kalcitonin som injicerades subkutant tycktes ha bättre effekt än nässpray och det fanns ingen säker dos-effektrelation.

Biverkningar som hudrodnad och illamående var vanligare i kalcitoningruppen än i placebogruppen, RR 8,65 (1,61–46,54), men andelen bortfall pga biverkningar var inte säkerställt högre.

Den tredje systematiska översikten jämförde kalcitonin och etidronat för behandling av postmenopausal osteoporos [12]. Eftersom inga studier gjorts där man jämfört preparaten i samma patientpopulation och övriga studier presenterats separat avstod vi från att inkludera denna.

Konklusion

Kalcitoninbehandling minskar risken för kotfraktur hos kvinnor med postmenopausal osteoporos. Evidensgrad 3.

Otillräckliga data föreligger för att bedöma om kalcitonin minskar benförlust eller frakturrisik vid kortisoninducerad osteoporos.

Statiner

Några epidemiologiska studier av patienter med statinbehandlad hyperkolesterolemi talar för högre bentäthet och färre frakturer.

I en stor fall–kontrollstudie rekryterades 81 880 personer äldre än 50 år med minst en fraktur som matchades med lika många individer utan fraktur [94]. Man fann ingen hållpunkt för att statin användarna skulle ha reducerad frakturrisik. I denna studie var statinbehandlingen ordinerad pga förhöjda blodfetter.

Inga RCT identifierades där statinbehandling prövats för att motverka osteoporos där effektmåttet varit bentäthet eller frakturer.

Konklusion

Underlag i form av RCT saknas för att bedöma om statiner har någon kliniskt betydelsefull effekt på benskörhet och frakturrisik.

Tiazider

Två RCT har identifierats där man studerat effekten av tiazider på bentäthet hos friska äldre.

I båda dessa studier fann man att tiazidbehandlingen gav en ökning av bentäthet men frakturincidensen var låg och studierna ej dimensionerade för att bedöma effekt på frakturrisik [50,73].

Konklusion

Underlag i form av RCT saknas för att bedöma om tiazider minskar risken för frakturer hos osteoporospatienter.

Vitamin K

Några RCT är utförda i Japan som pekar på att tillskott av vitamin K kan ha en frakturförebyggande effekt i denna befolkning. Det går inte att självklart överföra dessa resultat till en skandinavisk befolkning. Inga RCT har identifierats som fyller inklusionskriterierna.

Konklusion

Underlag saknas för att bedöma effekten av vitamin K för att förebygga och behandla benskörhet.

Strontium

En RCT med 353 postmenopausala kvinnor med manifest osteoporos, låg bentäthet och 1–2 kotfrakturer, har visat ökning av bentätheten i lårbenshals och ländrygg vid behandling med strontiumranelat i doser mellan 0,5–2 g/dag i kombination med kalcium 500 mg/dag och vitamin D₃ 800 IE/dag. Efter 2 års behandling hade gruppen som behandlades med 0,5 eller 2 g strontiumranelat per dag signifikant färre frakturer, än placebogruppen, RR 0,51 (0,31–0,84) respektive RR 0,56 (0,35–0,89). Ingen signifikant frakturminskning sågs hos gruppen som fick 1 g strontiumranelat per dag [58].

Konklusion

Den frakturförebyggande effekten av strontium är osäker. En studie finns publicerad med frakturminskning som resultat. Ytterligare studier behövs.

Magnesium

En interventionsstudie har publicerats [86].

I en öppen studie fick 31 postmenopausala kvinnor 500 mg kalcium och 600 mg magnesium per dag under ett år eller ingen behandling. Efter ett år hade de behandlade kvinnorna signifikant mindre nedgång i bentäthet än sju obehandlade kvinnor.

Konklusion

Endast enstaka studier av lågt bevisvärde har publicerats. Effekten av magnesium på bentätheten är osäker och inga studier finns med fraktur som effektmått.

Bikarbonat

Ingen RCT finns publicerad som fyllde inklusionskriterierna.

Konklusion

Det finns inte underlag för att bedöma om bikarbonatbehandling minskar risken för osteoporos och frakturer.

Ipriflavon

Två italienska RCT med likartat upplägg har visat att postmenopausala kvinnor som behandlas med ipriflavon i två år förlorar 1–3 procent mindre benmassa i handled respektive kotor än kvinnor som fick placebo [4,5].

Konklusion

Ipriflavon motverkar förlust av benmassa hos postmenopausala kvinnor. Evidensgrad 3. Frakturdata saknas.

Diskussion

För de läkemedel där resultaten visat statistiskt säkerställd riskminskning av frakturer har vi angett absolut risk i behandlingsgrupp och placebo-grupp för respektive frakturtyp. Vi har avstått från att beräkna NNT eftersom detta mått blir beroende inte bara av preparatets eventuella nytta utan även av den behandlade gruppens absoluta frakturrisik. Det är helt klart att NNT blir avsevärt högre vid låga absoluta risktal. De båda risedronatstudierna som undersökt effekten på framför allt risken för kotfraktur vid postmenopausal osteoporos resulterar i helt skilda NNT-värden eftersom den europeiska studien [71] inkluderade kvinnor med svårare osteoporos, högre risk för ny fraktur och därigenom avsevärt lägre NNT än den amerikanska [41] trots liknande design och samma preparat. De största läkemedelsstudierna har oftast inte inkluderat svenska patienter. Eftersom vi i Sverige har en högre frakturrisik än i flertalet

andra länder kan man förvänta sig att detta skulle påverka utfallet och minska ett beräknat NNT-tal vid behandling av svenska patienter med hög frakturrisik.

Inom en nära framtid kommer benformationsstimulerande läkemedel att godkännas för osteoporosbehandling även i Sverige medförande högre läkemedelskostnader. En inriktning mot behandling av högriskpatienter med dokumenterad förväntad vinst av behandlingen blir då ännu viktigare.

Referenser

1. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 1998;19(1):61-109.
2. Behandling med östrogen. SBU-rapport nr 159; 2002.
3. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1):202-11.
4. Adami S, Bufalino L, Cervetti R, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporosis International* 1997;7(2):119-25.
5. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Passeri M, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcified Tissue International* 1997;61(2):142-7.
6. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1740-51.
7. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *Jama* 2002;287(7):847-57.
8. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2386-90.
9. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360(9337):942-4.
10. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [see comments]. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
11. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71(2):103-11.
12. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporosis International* 1997;7(3):165-74.
13. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65(2):125-34.

14. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *New England Journal of Medicine* 1992; 327(23):1637-42.
15. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13(3):257-64.
16. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42(11):2309-18.
17. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(2):140-51.
18. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4):517-23.
19. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):524-8.
20. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):540-51.
21. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD001983.
22. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):508-16.
23. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997;12(9):1321-9.
24. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* 1998;280(24):2077-82.
25. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama* 1999;281(23):2189-97.
26. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in

- men and women 65 years of age or older [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1997;337(10):670-6.
27. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3609-17.
28. Dykman TR, Haralson KM, Gluck OS, Murphy WA, Teitelbaum SL, Hahn TJ, et al. Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984; 27(12):1336-43.
29. Emkey RD, Reid I, Mulloy AL, Correa-Rotter R, Favus M, Bone H, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women (poster). In: *The Third International Symposium on the Clinical & Economic Aspects of Osteoporosis*; 2002; Barcelona, Spain; 2002.
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Jama* 1999; 282(7):637-45.
31. Flicker L, Hopper JL, Larkins RG, Lichtenstein M, Buirski G, Wark JD. Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis International* 1997;7(1):29-35.
32. Geusens P, Dequeker J. Long-term effect of nandrolone decanoate, 1 alpha - hydroxyvitamin D3 or intermittent calcium infusion therapy on bone mineral content, bone remodeling and fracture rate in symptomatic osteoporosis: a double blind controlled study. *Bone Miner* 1986; 1:347-357.
33. Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilsson AG. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):4900-6.
34. Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD000227.
35. Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, Gennari L, Montagnani A, Palmieri R, et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: a placebo controlled study. *Clinical Endocrinology* 1997;46(1):55-61.
36. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama* 2002; 288(1):49-57.
37. Greenspan SL, Bone G, 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1988-96.

38. Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Price RI, Retallack RW, Dhaliwal SS, et al. A randomized trial of sodium fluoride (60 mg) +/- estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2002;13(2):158-70.
39. Hagenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD002825.
40. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis & Rheumatism* 1994; 37(10):1499-505.
41. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group [see comments]*. *Jama* 1999;282(14):1344-52.
42. Holloway L, Kohlmeier L, Kent K, Marcus R. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(4):1111-7.
43. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000952.
44. Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD, et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *Journal of Rheumatology* 1999;26(5):1148-57.
45. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama* 2002; 288(1):58-66.
46. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. *Jama* 1998; 280(7):605-13.
47. Johnston CC, Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000; 160(22):3444-50.
48. Khovidhunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;130(5): 431-9.
49. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(9):3069-76.

50. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2000;133(7): 516-26.
51. Landin-Wilhelmsen K, Nilsson A, Bosaeus I, Bengtsson BA. Growth hormone increases bone mineral content in postmenopausal osteoporosis: A randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:393-405.
52. Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(5):434-42.
53. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1995;333(22):1437-43.
54. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez JP, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17beta-estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997;12(5):806-12.
55. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 232(1):59-64.
56. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13(11):1747-54.
57. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40.
58. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2060-6.
59. Meunier PJ, Vignot E, Garnerio P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. Raloxifene Study Group [published erratum appears in *Osteoporos Int* 1999;10(5):433]. *Osteoporosis International* 1999;10(4):330-6.
60. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103(6):468-76.
61. Milner M, Harrison RF, Gilligan E, Kelly A. Bone density changes during two years treatment with tibolone or conjugated estrogens and norgestrel, compared with

- untreated controls in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7(5):327-33.
62. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):16-23.
63. Moore R. Livial: a review of clinical trials. *Br J Obst Gynecol Suppl.* 1999;106:1-21.
64. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.
65. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *Jama* 2002;288(7):872-81.
66. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New England Journal of Medicine* 2000;343(9):604-10.
67. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):560-9.
68. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(4):230-7.
69. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporosis International* 1999;9(5):461-8.
70. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2197-202.
71. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis International* 2000;11(1):83-91.
72. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *Journal of Bone & Mineral Research* 2000;15(6):1006-13.
73. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109(5):362-70.
74. Reid IR, Brown JB, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U,

- et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346(9):653-61.
75. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996;156:1173-7.
76. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporosis International* 1998;8(1):47-52.
77. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5252-5.
78. Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO, Bonjour JP. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis International* 1995; 5(1):39-46.
79. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288(3):321-33.
80. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2002;13(3):241-8.
81. Rubin CD, Pak CY, Adams-Huet B, Genant HK, Li J, Rao DS. Sustained-release sodium fluoride in the treatment of the elderly with established osteoporosis. *Arch Intern Med* 2001;161(19):2325-33.
82. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *New England Journal of Medicine* 1998;339(5):292-9.
83. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid bone loss. *Osteoporosis International* 1993;3 (Suppl 1):141-3.
84. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000;12(1):1-12.
85. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4):552-9.
86. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993;6(2): 155-63.
87. Strickler R, Stovall DW, Merritt D, Shen W, Wong M, Silfen SL. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in

- healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000;96(3):359-65.
88. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 1):574-9.
89. Thiebaud D, Bigler JM, Renteria S, Pache T, Welti HJ, Landry M, et al. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climacteric* 1998;1(3):202-10.
90. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(9):3109-15.
91. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2001;285(22):2891-7.
92. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2(1):7.
93. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469-74.
94. van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *Jama* 2001;285(14):1850-5.
95. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529-39.
96. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.
97. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, Grady D, Barrett-Connor E, Cox DA, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344(16):1207-13.

9. Smärta och smärtbehandling

Orsakar kotkompressioner ryggsmärta?

Ger läkemedel mot osteoporos smärtlindring?

Är ortopedkirurgisk lokalbehandling med vertebro- och kyfoplastik effektivt mot ryggsmärta vid osteoporos?

Ger korsett- och stödbehandling respektive sjukgymnastik effektiv smärtlindring?

Inledning

Det finns ingen hållpunkt för att låg bentäthet, osteoporos, i sig orsakar akuta smärtor eller kronisk värk. Symtomen uppkommer efter akuta frakturer eller som sviter efter tidigare inträffade frakturer. Många osteoporospatienter kan också ha andra ryggsproblem (exempelvis degenerativa förändringar) som kan orsaka ryggsmärtor utan att de har kotkompressioner. I högre åldrar är både osteoporos med kotfrakturer och degenerativa ryggförändringar (spondylartros) vanliga men förekomsten varierar i olika populationer [26].

Smärta orsakad av osteoporosrelaterade frakturer är ett stort kliniskt problem. Ett flertal studier har belyst smärttillstånd efter frakturer samt olika sätt att behandla den akuta smärtan och den kroniska värken. Vissa osteoporosrelaterade frakturer som handleds- eller överarmsfraktur ger tydliga smärtsymtom, blir snabbt diagnostiserade och läker i regel inom ett par månader med inga eller måttliga kvarstående besvär. Andra frakturer som kotfrakturer eller spontana frakturer i bäckenringen kan fel-diagnostiseras och medföra långvarig värk. Spontana frakturer i bäckenet eller korsbenet kan ge smärta i korsbenet men också i skinkorna, nedre ländryggen eller i ljumskarna [16,34]. Dessa frakturer är ibland svåra att påvisa med vanlig röntgen [27,28]. Smärtan efter bäckenfrakturer kan kvarstå i flera månader [10].

I detta kapitel granskas artiklar som berör förekomst av smärta och värk vid benskörhetsfraktur samt vilka evidens som talar för att akuta eller kroniska smärtor kan behandlas med specifika läkemedel eller åtgärder. Således berörs här inte frakturprebyggande behandling utan endast de rent symtomatiskt lindrande åtgärderna. Kortfattat ges också en allmän översikt för symtomatisk smärtlindring vid frakturer hos äldre.

Vad gäller frakturtyper är granskningen fokuserad på kotkompressioner och ryggvärk. Fraktursmärta, och/eller följd tillstånd, efter perifera frakturer berörs inte, då dessa frågeställningar är av ortopedisk karaktär. Kotfraktur (kompressionsfraktur) är vanligt bland äldre i Sverige. I en populationsbaserad undersökning av 464 85-åriga män och kvinnor fann man att 25 procent av kvinnorna och 13 procent av männen hade röntgenfynd talande för kotfraktur [12]. Orsaken till smärta vid akut kotfraktur är retning av smärtnerver i benhinnorna och ibland även mekaniskt tryck och dragning i närbelägna nervrötter. Denna direkta smärtsignal kan i sin tur utlösa smärtande muskelspasmer i området. Smärta och värk som kvarstår långa tider efter kotfrakturer är mer svårtolkad men kan bero på en kombination av påverkan på nervrötter pga kotdeformiteter och smärtande kontrakturer i ryggmuskulaturen. Vissa patienter med multipla kotfrakturer kan också få smärtor kring midjan och övre delen av höftskovlarna när nedre revbenen möter höftkarmarna.

Ett stort antal olika åtgärder har föreslagits för behandling av smärtande kotfrakturer såsom immobilisering med vila i sängen, smärtstillande läkemedel, sjukgymnastisk behandling, operativt avlägsnande av nedersta revbenen, lokala nervblockader, epidural nervblockad, korsetter (ortos), lokal kylbehandling, TNS (transkutan nervstimulering), bisfosfonater, perkutan vertebroplastik eller kyfoplastik (injektionsbehandling för att återställa komprimerade kotkroppar, se nedan) [18].

Allmänna riktlinjer för smärtbehandling vid akut och kronisk smärta efter frakturer skiljer sig inte från andra diagnoser, men kontrollerade studier saknas. Det är viktigt att klarlägga orsaken till smärtan innan behandlingen påbörjas. Ibland samverkar flera olika problem till smärtupplevelsen. En optimal smärtlindring är angelägen och anpassas efter ändringar i smärtförloppet. Hänsyn måste tas till risken för biverkningar av smärtstillande läkemedel framför allt bland äldre [6].

Behandling av kotfrakturer vid osteoporos och smärttillstånd efter höftfraktur följer i klinisk praxis den ”behandlingsstrappa” som en expertgrupp inom WHO ursprungligen föreslog för behandling av smärtor vid cancersjukdom [11]. Det första steget i behandlingsstrappan är perifert verkande smärtstillande preparat som paracetamol och icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). NSAID kan orsaka magirritation och vätskeretention hos äldre. Dessa preparat är oftast otillräckliga vid svår akut fraktursmärta.

Nästa steg är kombinationsbehandling med svaga opioider som kodein, tramadol eller dextropropoxifen. Dessa preparat kombineras ofta med ett perifert verkande smärtstillande medel. Kodein kan ge förstoppning hos äldre orörliga patienter med svår ryggsmärta. Dextropropoxifen kan, redan i terapeutiska doser, tillsammans med alkohol orsaka allvarliga förgiftningar.

Det tredje steget i behandlingsstrappan innehåller de starka opioiderna, exempelvis morfin, ketobemidon, som alla verkar genom dämpning av smärtupplevelsen i hjärnan. Vanliga biverkningar bland äldre patienter är illamående, förstoppning, sänkt vakenhet, förvirring och i höga doser risk för andningsdepression hos nedsatta individer. Beroendeutveckling är troligen ett mindre problem vid behandling av akuta fraktursmärtor [5].

Vid kronisk smärta efter exempelvis multipla kotfrakturer orsakas smärtan ofta av flera faktorer. Vid smärtor från rörelseorganens mjukdelar kan sjukgymnastik, ortoser och ovan nämnda smärtstillande medel övervägas. Om frakturerna lett till påverkan på nervrötter med neurogena smärtor kan behandling med tricykliska antidepressiva, antiepileptika eller TENS övervägas.

Vid svårbemästrad smärtproblematik kan smärtmottagning eller rehabiliteringsmedicinsk mottagning med smärtinriktning konsulteras.

För en utförlig presentation av övrig allmän smärtlindrande behandling av kronisk ryggvärk hänvisas till SBU-rapport nr 145, ”Ont i ryggen, ont i nacken” utgiven 2000.

Metod

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i samband med sökningar på rehabilitering efter fraktur. För beskrivning av sökstrategier hänvisas till detta kapitel samt till speciell bilaga (Appendix 5, Sökstrategier).

Urval av studier

Studier om följande områden har inkluderats:

- smärtproblem vid kotkompressioner
- förekomst av kotkompressioner vid ryggvärk
- smärtlindring med kalcitonin
- smärtlindring med bisfosfonater
- smärtlindring med vertebroplastik och kyfoplastik.

Resultat

Smärtproblem vid kotkompressioner

Stora epidemiologiska undersökningar har visat att röntgenologiskt påvisade kotkompressioner är vanliga hos medelålders och äldre. I en stor populationsbaserad europeisk multinationell studie av drygt 15 000 män och kvinnor i åldern 50–79 år fann man att cirka 12 procent hade minst en kotdeformitet i bröst- eller ländrygg [26]. En andel av dessa personer, men inte alla, angav att de hade eller hade haft ryggsmärtor som skulle kunna sammanhånga med frakturen [13]. Här finns felkällor vad gäller (retroaktiv) smärtanamnes och varierande radiologisk definition av kotfraktur [2,3].

Fyra tvärsnittsstudier och en prospektiv kohortstudie beskrev smärta vid kotfrakturer hos postmenopausala kvinnor, två tvärsnittsstudier inkluderade både kvinnor och män och två tvärsnittsstudier beskrev smärtproblem, hos män med osteoporos och kotfrakturer.

En studie från Göteborg redovisade förekomsten av ryggsmärtor under ett år hos ett konsekutivt material av kvinnor och män 70–75 år som drabbats av höftfraktur, och jämförde mot kontrollpersoner utan höftfraktur slumpvis utvalda ur befolkningsregistret [35]. Trots att flera av

höftfrakturpatienterna (45–48 procent) hade osteoporosrelaterade kotfrakturer än personerna i kontrollgruppen (20–23 procent) rapporterade ungefär dubbelt så många i kontrollgruppen att de hade svåra eller långvariga ryggsmärtor under de 10 år som föregick undersökningen.

I en amerikansk studie rekryterades 204 kvinnor, 55–75 år, via annonser för osteoporosutredning [8]. Ungefär 30 procent av kvinnorna utan kotfraktur uppgav ryggvärk medan alla de som hade måttliga eller svåra kotdeformiteter hade ryggproblem.

I en reanalys av ovanstående studie [8] korrelerade graden av ryggsmärta till de radiologiska kotdeformiteterna med en 11 gånger högre risk för ryggsmärta bland kvinnorna med flest deformiteter [30].

I en tysk studie jämfördes smärtproblemen hos 63 kvinnor med osteoporos, medelålder 65 år, med 77 kvinnor, medelålder 56 år, med jämbördig långvarig ländryggsmärta av annan orsak [15]. Osteoporospatienterna hade oftare en plötslig smärtdebut, oftare smärta i hals- och bröstrygg och försämrades oftare av fysisk aktivitet.

I en stor populationsbaserad studie bland 2 992 kvinnor, 65–70 år, korrelerade radiologisk minskning av kothöjden mer än fyra standardavvikelser med ökad risk för måttlig eller svår ryggsmärta OR 1,9 (1,5–2,0) [7].

I en stor prospektiv amerikansk studie (SOF) undersöktes 7 223 kvinnor äldre än 65 år med ryggröntgen och smärtskattning vid start och efter 3,7 år [25]. De kvinnor som hade minst en kotfraktur vid studiestart hade ökad risk för ryggvärk OR 2,4 (1,7–3,3). De som under studiens gång fick nya kotfrakturer hade också oftare ökad ryggsmärta OR 2,0 (1,4–2,8).

En stor europeisk studie (EVOS) rekryterade 15 570 män och kvinnor, 50 år och äldre, ur befolkningsregistret [23]. Personer utan kotfraktur eller med endast enstaka lätt kotdeformitet hade en oddskvot (OR) för ryggvärk på 1,2–1,3. Vid mer uttalad kotdeformitet eller vid flera kotdeformiteter ökade risken för ryggvärk. Högsta risken för ryggont sågs bland män OR 2,62 (1,73–3,94) efter korrektion för ålder, land, civilstånd och rökning.

En spansk studie rapporterade förekomsten av ryggsmärtor bland 81 män med osteoporos, 21–77 år, vid en specialistenhet [29]. Majoriteten av männen hade sekundär osteoporos. Flertalet (85 procent) hade ryggsmärtor och av dessa hade hälften radiologiskt påvisade kotfrakturer (definierat som mer eller lika med 20 procent höjdminskning).

Bland 63 män med osteoporos och kotfraktur vid en specialiserad mottagning i Storbritannien uppgav 30 procent att de hade outhärdliga ryggsmärtor och mer än hälften behandlades dagligen med smärtstillande medel [32].

Konklusion

Flera studier har visat att ju fler radiologiskt påvisade kotkompressioner som föreligger, ju större sannolikhet att patienten har eller har haft ryggsmärtor. Evidensgrad 1.

Kommentar: I de flesta studierna har man inte angivit tid mellan röntgenundersökning och senast kända kotfraktur vilket försvårar tolkningen av resultaten. Flera studier bekräftar att smärtan vid kotfraktur är mest uttalad vid och veckorna efter det att frakturen inträffat. Röntgenologiskt påvisad kotfraktur kan ha inträffat lång tid innan undersökningen gjordes eftersom vanlig ryggröntgen inte på ett enkelt sätt kan skilja mellan färska och läkta kotfrakturer vid benskörhet.

Förekomst av kotkompressioner vid ryggvärk

Kotkompressioner är en ovanlig orsak till ryggsmärta om man inkluderar alla män och kvinnor som någon gång drabbas av värk i ländryggen. Sannolikheten för att kotfraktur ska vara en bidragande orsak till ländryggsvärk ökar om patienten är en äldre kvinna, över 50 år, utan tidigare ryggproblem. Sannolikheten ökar ytterligare om patienten behandlas med glukokortikoider [24].

I en holländsk populationsbaserad studie rekryterades från befolkningsregistret 471 medelålders kvinnor, 45 till 64 år, där hälften hade återkommande ryggont och hälften utan ryggont under de föregående tre åren [33]. Vid start och nio år senare röntgades ländryggen. Vid första undersökningen var diskdegeneration vanligare bland kvinnorna med ryggont. Man fann ingen skillnad bland kvinnorna med eller utan rygg-

ont i antalet inträffade kotfrakturer (definierat som en ändring av kothöjdernas relation med 20 procent).

Konklusion

Kotkompressioner är inte en vanlig orsak till ryggont bland yngre, friska personer. Bland äldre kvinnor och kortisonbehandlade patienter är ryggvärk oftare orsakad av kotkompressioner. Evidensgrad 2.

Smärtbehandling med benresorptionshämmande läkemedel

Kalcitonin

Kalcitonin är ett peptidhormon som bildas i speciella celler i sköldkörteln. Kalcitoninreceptorer finns på de benresorberande osteoklasterna som hämmas vid exposition för kalcitonin. Kalcitonin kan troligen också påverka smärtreceptorer i hjärnan. Om någon av dessa effekter skulle kunna förklara en smärtlindrande effekt vid akuta eller kroniska kotkompressioner är inte klarlagt.

En systematisk översikt med metaanalys baserad på åtta RCT, vilka publicerats 1966 till 1998, har inkluderats [21]. I denna översikt beskrivs effekten av kalcitonin, givet subkutant eller som nässpray, i jämförelse med placebobehandling eller lätt smärtstillande behandling vid akuta osteoporosrelaterade kotfrakturer. Flertalet studier var små och utan tydlig beskrivning varken hur urvalet av patienterna eller blindningen gått till. Resultatet av metaanalysen blev att kalcitonin hade en snabbt insättande och effektiv smärtstillande effekt vid akuta kotkompressioner. Statistiken vid denna beräkning var inte entydig vad gällde signifikansen för de angivna effekterna. Metaanalysens resultat måste därför bedömas med försiktighet.

Efter att metaanalysen publicerats har ytterligare två kontrollerade studier publicerats som talar för att kalcitonin givet intranasalt eller rektalt har en bättre smärtlindrande effekt än placebo vid akuta kotfrakturer [19,20]. De rapporterade biverkningarna var relativt lindriga med övergående hudrodnad, yrsel, illamående och lokal irritation. Trots att kalcitoninbehandling är relativt kostsam finns inga publicerade studier där man på ett kontrollerat sätt jämfört den smärtstillande effekten av kalcitonin mot andra smärtstillande medel i optimal dosering.

Konklusion

Kalcitonin har en smärtlindrande effekt som är bättre än placebo och lätta smärtstillande medel (t ex paracetamol) vid akuta kotfrakturer. Evidensgrad 2. Men det finns inte vetenskapligt underlag för att kalcitonin ger effektivare smärtlindring vid kotfrakturer än konventionella smärtstillande preparat (som NSAID, kodein, dextropropoxifen, opiatanalgetika).

Bisfosfonater

Bisfosfonater är oorganiska pyrofosfatanaloger med hög affinitet till kalciumsalter, och binds långsiktigt till benvävnaden och hämmar de bennedbrytande osteoklasternas aktivitet. I benhinnorna finns smärtnerver som skulle kunna reagera på produkter som frisätts vid ökad bennedbrytning i samband med akut fraktur.

Följande tre studier har undersökt effekten av bisfosfonat på smärta vid kotfraktur.

I en okontrollerad fallrapport behandlades fem kvinnor, 59 till 88 år med radiologiskt påvisad kotfraktur och orörlighet pga ryggsmärta trots sedvanlig smärtstillande behandling, med pamidronatinfusion 15–30 mg intravenöst per dag i tre dagar [1]. Samtliga patienter rapporterades ha fått smärtlindring och mobiliserats inom en vecka.

I en öppen okontrollerad studie behandlades 26 patienter, medelålder 75 år, med minst en kotfraktur och ryggsmärta sedan minst två månader [9]. Alla hade otillräcklig smärtlindring med paracetamol och tilidine. Alla patienter fick 30 mg pamidronat intravenöst två dagar i rad var tredje månad under ett år. Inom 48 timmar från första kuren minskade ryggsmärtan och rörligheten ökade. Effekten kvarstod efter ett år.

I en öppen studie behandlades 30 patienter, 46–67 år, med osteoporos och spontan kotfraktur och debut av ryggsmärtor senaste veckan [31]. Hälften av kvinnorna behandlades med en infusion av klodronat 300 mg intravenöst fem dagar per vecka i fyra veckor. Den andra gruppen fick acetaminofen 1 g tre gånger per dag. Smärtskattning i vila, vid tryck och vid rörelse minskade snabbare i klodronatgruppen men var likvärdig efter cirka 50 dagar.

Konklusion

Det finns inte vetenskapligt underlag för att använda bisfosfonatbehandling i smärtlindrande syfte vid osteoporosrelaterade frakturer. Evidensgrad 3.

Vertebro- och kyfoplastik

Vertebro- och kyfoplastik är ortopedkirurgiska behandlingar som prövats sedan början av 1990-talet. Metoden bygger på perkutan injektionshandling med bencement i komprimerade kotkroppar. Vid vertebroplastik injiceras bencement i syfte att lindra smärta och stabilisera kotan. Vid kyfoplastik expanderas först den komprimerade kotkroppen och därefter injiceras bencement i syfte att dels minska kompressionen i kotkroppen, dels att minska fraktursmärtan [17]. Ingreppet görs inom några månader från frakturtilfället eftersom frakturläkningen annars försvårar ingreppet. Flera fallstudier talar för god och snabb smärtlindring och små risker för allvarliga biverkningar. Fall av läckage av bencement finns rapporterat och kräver i enstaka fall kirurgiska ingrepp. Tekniken är resurskrävande vid ingreppet och en MRT-undersökning av ryggen behövs i allmänhet för diagnos tidigt efter symtomdebuten.

I en systematisk genomgång från Kanada granskades 15 fallserier där mer än 1 500 kotor hos 882 patienter behandlades [4]. Rapporterna talade för snabb smärtlindring och ökad mobilisering. Allvarliga komplikationer pga cementläckage och skador på näraliggande kotor var sällsynta.

Konklusion

Ett flertal publicerade fallrapporter talar för att vertebroplastik/kyfoplastik ger en snabb och effektiv smärtlindring till utvalda patienter med färska kotfrakturer. Evidensgrad 3.

Det är ännu inte visat i randomiserade kontrollerade studier att denna invasiva behandling har bättre effekt än konventionell smärtbehandling och inte heller om den är effektiv och säker vid långtidsuppföljning i oselektade patientgrupper.

Ortos- och supportbehandling

Ortoser (korsetter) används vid olika typer av ryggsjukdomar. Kostnaderna för ortoser är avsevärda och betalas delvis av patienterna. Vid osteoporos har de framför allt använts för att motverka ryggsmärtor vid akuta rygg-

frakturer och ryggvärk och kyfoser vid kroniska tillstånd med multipla kotfrakturer.

Problemen med ortosanvändning är flerfaldiga. Hårda höga ortoser krävs för att immobilisera ryggen och minska smärtan vid akuta frakturer. Följsamheten till behandlingen är ganska låg pga att ortosen upplevs obekvämt, hämmar dagliga aktiviteter, påverkar bukorganen och andningsförmågan och kan ge hudproblem. Långvarig användning av hårda ortoser kan troligen också försämra muskelstyrkan i bål- och ryggmuskulaturen.

Inga studier har på ett kontrollerat sätt undersökt effekten av ortosbehandling hos osteoporospatienter med ryggsmärtor pga kotfraktur. En studie har inkluderats som utvärderat effekten "back support" (ryggstödande utrustning) vid osteoporos med ryggsmärta. Denna studie från Mayo-kliniken beskrev effekten av ett mekaniskt ryggpåsarliknande bröstländryggsstöd bland 29 kvinnor och en man med osteoporos eller osteopeni i kotpelaren som lett till kyfos eller ryggsmärta. Majoriteten av de patienter som fullföljde studien rapporterade god följsamhet, lindrad ryggsmärta och förbättrad hållning [14].

Konklusion

Det finns otillräckligt underlag för att bedöma när behandling med korsett eller annan ryggstödande utrustning är användbar och om de ger effektiv smärtlindring vid akuta eller kroniska ryggsmärtor förorsakade av kotfrakturer.

Sjukgymnastik

En studie inkluderades där man undersökt effekten av sjukgymnastledd träning för att minska ryggsmärtan efter kotfrakturer hos osteoporospatienter.

I en dansk studie randomiserades 53 postmenopausala kvinnor, 55–75 år, med minst en kotfraktur som inträffat de senaste tre åren [22]. Kvinnorna i interventionsgruppen tränade balans och muskelstyrka allmänt och för att stabilisera ländryggen under 10 veckor. Deltagarna utvärderades vid

start, efter 5 och 10 veckors träning samt 22 veckor efter start. I träningsgruppen minskade smärtupplevelsen och användningen av smärtstillande medel, livskvaliteten ökade och funktionsförmågan förbättrades samt muskelstyrkan i quadriceps ökade. De gynnsamma effekterna kvarstod 12 veckor efter avslutad träning.

Konklusion

En studie talar för gynnsamma effekter av träning vid ryggont hos kvinnor med osteoporoselaterade kotfrakturer. Evidensgrad 3.

Risker och fördelar med olika träningsprogram för patienter med olika grad av frakturproblematik är inte undersökta.

Referenser

1. Abdulla AJ. Use of pamidronate for acute pain relief following osteoporotic vertebral fractures [letter]. *Rheumatology* (Oxford) 2000;39(5):567-8.
2. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of Bone & Mineral Research* 1999;14(1):90-101.
3. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San Valentin R, et al. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995;10(6):890-902.
4. CCOHTA. Percutaneous Vertebroplasty: A bone cement procedure for spinal pain relief – Issues in Emerging Health Technologies. CCOHTA (The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment); 2002.
5. DelleMijn PL. Opioids in non-cancer pain: a life-time sentence? *Eur J Pain* 2001;5(3):333-9.
6. Drage MP, Schug SA. Analgesia in the elderly. Practical treatment recommendations. *Drugs Aging* 1996;9(5):311-8.
7. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR, et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Journal of Bone & Mineral Research* 1992;7(4):449-56.
8. Ettinger B, Block JE, Smith R, Cummings SR, Harris ST, Genant HK. An examination of the association between vertebral deformities, physical disabilities and psychosocial problems. *Maturitas* 1988;10(4):283-96.
9. Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 1999;18(3):266-7.
10. Gotis-Graham I, McGuigan L, Diamond T, Portek I, Quinn R, Sturgess A, et al. Sacral insufficiency fractures in the elderly. *Journal of Bone & Joint Surgery – British Volume* 1994;76(6):882-6.
11. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274(23):1870-3.
12. Johansson C, Mellstrom D, Rosengren K, Rundgren A. Prevalence of vertebral fractures in 85-year-olds. Radiographic examination of 462 subjects. *Acta Orthop Scand* 1993;64(1):25-7.
13. Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992;13(Suppl 2):S1-10.
14. Kaplan RS, Sinaki M. Posture Training Support: preliminary report on a series of patients with diminished symptomatic complications of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 1993;68(12):1171-6.
15. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C,

- Bruckner T, et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4):663-75.
16. Leroux JL, Denat B, Thomas E, Blotman F, Bonnel F. Sacral insufficiency fractures presenting as acute low-back pain. Biomechanical aspects. *Spine* 1993; 18(16):2502-6.
17. Lewiecki EM. Vertebroplasty and kyphoplasty in 2001. *J Clin Densitom* 2001;4(3):185-7.
18. Lukert BP. Vertebral compression fractures: how to manage pain, avoid disability [see comments]. *Geriatrics* 1994;49(2):22-6.
19. Lyritys GP, Ioannidis GV, Karachalios T, Roidis N, Kataxaki E, Papaioannou N, et al. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clinical Journal of Pain* 1999;15(4):284-9.
20. Lyritys GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritys PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum* 1997;275:112-4.
21. Maksymowych WP. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin [see comments]. *Canadian Family Physician* 1998;44:2160-6.
22. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporosis International* 1998; 8(3):215-21.
23. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int* 1998;8(4):364-72.
24. Nachemson A, Vingård E. Diagnostik - utredning och värdering av nack- och ländryggsbesvär- Tabell 3. In: *Ont i ryggen, ont i nacken*. SBU-rapport Nr 145/1; 2000. p. 368.
25. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(10):793-800.
26. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1010-8.
27. Peh WC, Gilula LA, Zeller D. Percutaneous vertebroplasty: a new technique for treatment of painful compression fractures. *Mo Med* 2001;98(3):97-102.
28. Peh WC, Khong PL, Yin Y, Ho WY, Evans NS, Gilula LA, et al. Imaging of pelvic insufficiency fractures. *Radiographics* 1996;16(2):335-48.
29. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *British Journal of Rheumatology* 1995;34(10):936-41.

30. Ross PD, Ettinger B, Davis JW, Melton LJ, 3rd, Wasnich RD. Evaluation of adverse health outcomes associated with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1991; 1(3):134-40.
31. Rovetta G, Maggiani G, Molfetta L, Monteforte P. One-month follow-up of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27(2): 77-81.
32. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. The sequelae of vertebral crush fractures in men. *Osteoporosis International* 1994;4(2):89-92.
33. Symmons DP, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. A longitudinal study of back pain and radiological changes in the lumbar spines of middle aged women. II. Radiographic findings. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991;50(3):162-6.
34. Weber M, Hasler P, Gerber H. Insufficiency fractures of the sacrum. Twenty cases and review of the literature. *Spine* 1993;18(16):2507-12.
35. Zetterberg C, Mannius S, Mellstrom D, Rundgren A, Astrand K. Osteoporosis and back pain in the elderly. A controlled epidemiologic and radiographic study. *Spine* 1990;15(8):783-6.

10. Fall och fallprevention

Finns interventioner som kan förebygga fall?

Finns evidens för att fallförebyggande åtgärder förhindrar fraktur?

Inledning

Fall definieras här som att oavsiktligt hamna på golvet, marken eller annan lägre nivå. Fallet ska inte vara orsakat av exempelvis medvetenlöshet, stroke, epileptiskt anfall.

Fall är den vanligaste olycksorsaken och ökar i absoluta tal. Ökningen är störst hos de allra äldsta, beroende på att andelen äldre ökat. Mellan 1970 och 1997 hade andelen över 80 år av befolkningen fördubblats, från 2,4 procent till 4,8 procent. År 2002 var 17,5 procent av befolkningen över 65 år. År 2020 beräknas andelen ha ökat till 20 procent. [28]

Under ett år faller cirka 30 procent av icke institutionsboende äldre över 65 år, och hälften av dessa faller minst två gånger [32,35]. Två tredjedelar av personer i särskilt boende faller under ett år, och hälften av dem mer än en gång [33,34]. I en svensk studie där personer i särskilt boende följdes i tre år föll 63 procent mellan en och 44 gånger [14].

För gruppen över 75 år ökar andelen som faller markant. Kvinnor har större risk att falla än män och 50 procent av kvinnor över 85 år faller en gång per år [3]. Det förekommer dock studier där man inte finner någon skillnad i antal fall mellan könen [2,35]. I de flesta undersökningar om antal fall litar man på patientens minne avseende fall, därför är troligtvis uppgifter om antal fall underskattade [6].

Forskning om fall hos äldre har ökat de senare åren, då man nu inte ser fallet som någon oförutsägbar företeelse eller en konsekvens av det naturliga åldrandet utan något som är möjligt att förebygga. Multipla faktorer, enskilt eller i kombination, kan orsaka fall, såsom degenerativa förändringar i balanssystemet, rörelseinskränkning beroende på led- och

muskelpproblem, synproblem, yrsel, allmän svaghet, dåligt näringsintag, olycksfallsrisker inom och utom hemmet.

Tidigare fall är en riskfaktor för nya fall och för fallskador [20]. En annan prediktor för fall är när man inte kan gå och tala samtidigt, ”stops walking when talking” [19]. Studier på äldre, i eget boende, brukar exkludera fall förorsakade av svimning, medan studier på äldre i särskilt boende brukar inkludera dem [20]. En metaanalys baserad på systematisk genomgång av observationsdata visade att de flesta psykofarmaka ger en ökad risk att falla [17].

Alla fall leder inte till frakturer men risken ökar om den som faller är benskör. De flesta höftfrakturer inträffar vid fallolycka inomhus. I hemmiljön uppges cirka 60 procent av höftfrakturerna ha inträffat då personen gått på plant underlag och snubblat, halkat eller förlorat balansen [25]. Eftersom bara en liten del av höftfrakturerna inträffar utomhus kan generella åtgärder som bättre sandning och bättre belysning dessvärre bara förväntas minska höftfrakturerna marginellt.

Åtgärder för att förbättra balansen samt minska övriga fallrisker skulle på kort tid kunna ge effekt i form av en minskning av antal fall och därigenom fallrelaterade frakturer. Balansförmågan avhandlas i nedanstående avsnitt men ingår även i avsnitten om övriga fallförebyggande åtgärder.

Balans

Balanssystemet består av inåtgående impulser från känselkroppar i muskler och leder (det proprioceptiva-somatosensoriska systemet), synen och innerörat (vestibularis). Signaler från dessa tre system samordnas i hjärnstammen. Signaler går sedan direkt till ögonmuskler, till hjärnbarken samt via utåtgående impulser till muskler. Dessa signalsystem moduleras av hämmande signaler från lillhjärnan. Skador i något av de tre systemen eller i centrala nervsystemet, påverkar balansförmågan och kan ge yrsel och ostadighet [23]. Orsaker till yrsel och ostadighet kan vara kärlförändringar, eller infektiösa, neurologiska, eller genetiska faktorer samt naturligt åldrande.

Yrsel och balansproblem är vanliga. I en studie på 75-åringar i Göteborg upplevde 30 procent av männen och 40 procent av kvinnorna yrsel [30].

Yrsel och ostadighet kan leda till inaktivitet, vilken i sin tur leder till ökad ostadighet, vilket leder till en ond cirkel med mindre rörlighet, muskelsvaghet, minskad aktivitetspåverkan på skelettet, fall och frakturer. I olika studier rapporteras mellan 25 procent till 65 procent av äldre ha rädsla för att falla [18].

Balansförmågan avtar med stigande ålder. Nedsatt balansförmåga är en riskfaktor för att falla [5]. Balogh fann dock inte att svajningens hastighet eller storlek mätt med en datoriserad balansplatta var en bra indikator på fallrisk [1]. Patienter med osteoporos, särskilt de med kotfrakturer, har större svajning vid balanstest, vilket tyder på sämre balansförmåga än hos personer utan osteoporos [21].

Balansövningar består av träning av de tre ovan beskrivna systemen var för sig samt träning av koordination av dessa system. Balanstest kan göras manuellt och med datoriserad balansplatta. Vid jämförelse mellan dessa testmetoder fann man ingen korrelation [27].

Metod

Litteratursökning

Litteratursökning har gjorts i Medline från 1966 på balans respektive fysisk aktivitet och fall. Dessa sökningar gjordes i samband med dem för fysisk aktivitet och dess effekt på benmassan och frakturer, och finns således beskrivna i kapitlet om fysisk aktivitet. Ytterligare sökningar på fallpreventiva åtgärder har gjorts och finns redovisade i Appendix 5, Sökstrategier.

Studiedesign

De studietyper som är inkluderade är systematiska översikter respektive metaanalyser och kontrollerade studier, de flesta med randomisering och några av klustertyp. Retrospektiva studier och studier utförda på icke vita exkluderades. Relativt kort uppföljningstid och små populationer accepterades.

Studier på balans

Den i olika studier beskrivna balansträningen brukar bestå av uppvärmning i stående och gående med olika kombinationer av arm-, ben-, bål- och

huvudrörelser. Själva balansträningen utförs exempelvis gående på ojämnt underlag, huvudrörelser stående på träningsmatta (mjukt, tjockt underlag) med ögonen öppna och slutna, träning på balansbräda, träning med och på boll, gående på linje fram- och baklänges, gående på linje häl intill tå och gående i åttor. Även huvudrörelser i liggande, halvknästående brukar ingå i träningsprogrammen.

Effektmått vid balansstudierna: balans mätt med datoriserade balansplattor, manuella balanstest och med ”Functional Reach”. Styrka, aerobisk kapacitet, gång, koordination, livskvalitet används som surrogatmått. Balans träningsgrupper jämförs med kontroller som genomgår speciella utbildningsprogram, Tai Chi eller inte är föremål för någon åtgärd.

Studier på fall

Övningar för att förebygga fall brukar bestå av träning som syftar till att förbättra balansen (se ovan), Tai Chi, promenader (självald hastighet), hemträningssystem ibland i kombination med nedtrappning av psyko-farmakamedicinering, styrketräning av armar, bål och ben, stretching, gå över hinder, konditionsträning, träning på datoriserad balansplatta. Dessa övningar kombinerades i några studier med att ta bort olycksfallsrisker i hemmet och med kognitiv träning för att minska rädslan för att falla. Användning av höftskydd ingår i varierande grad i interventionsprogrammen.

Interventionen kan även bestå av utbildning och genomgång av fallrisker i hemmet (olycksfallsprofylax) vid ett och samma tillfälle respektive hembesök av sjuksköterska eller rehabiliteringspersonal, 1–2 timmar vid 1–5 tillfällen per år. I dessa studier ingår mycket begränsade insatser utöver besökstillfället.

Primärt effektmått är fall som personerna själva eller personal registrerar, fall med fraktur eller annan skada eller tid till första fallet. Som sekundärt effektmått kan balansförmåga, muskelstyrka, rörelseomfång, ADL-förmåga och psykologiska parametrar förekomma. En studie, som var en delstudie av en fallstudie, hade steghöjd, balans, förmåga att gå själv och gånghastighet som effektmått. Denna studie undersökte om en förbättring i rörelseförmåga minskade risken att falla hos sköra äldre i särskilda boenden [12].

Resultat

Balans

Två randomiserade kontrollerade studier är inkluderade, omfattande män och kvinnor 55 till 85 år [4,22]. Antalet personer som ingick i studierna var 53 respektive 106. Uppföljningstiden varierade från 10 veckor till 6 månader.

Intervention bestod av balansträning på ett ben, varierande (i hastighet och riktning) och stora lägesförändringar av kroppen, samt vändningar.

Malmros fann en icke signifikant ökning av balansförmågan i träningsgruppen med 19,5 procent och i kontrollgruppen med 6,9 procent [22]. Livskvaliteten förbättrades signifikant hos kvinnor med kotfrakturer i träningsgruppen, vidare sågs en signifikant minskning av förbrukningen av smärtstillande medel.

Buchner fann att såväl cykling, promenader samt aerobisk träning gav förbättring av balansförmågan med respektive 3,7 och 18 procent [4]. Promenader gav dessutom förbättring av uthållighet, styrka, syreupptagningsförmåga och gånghastighet mätt med flera test.

Konklusion

Promenader och aerobisk rörelseträning 2–3 gånger en timme per vecka i 10–12 veckor ger en förbättrad balans, syreupptagningsförmåga, styrka samt ökad livskvalitet. Evidensgrad 3.

Fall

Fyra systematiska litteraturöversikter respektive metaanalyser [7,8,9,26] och nio randomiserade kontrollerade studier [10,11,13,15,16,24,29,31,36], vilka inte ingår i översikterna, inkluderades.

Studierna omfattade män och kvinnor från 60 till 100 år boende i eget hem eller i särskilt boende. Uppföljningstiden var från 4 till 25 månader och populationsstorleken varierade från 57 individer i en enskild studie till 4 933 sammanlagt i en systematisk översikt.

De systematiska översikterna/metaanalyserna är baserade på randomiserade kontrollerade studier med fall som primärt utfallsmått. I en översikt inkluderades även kohortstudier och fall-kontrollstudier där fraktur var primärt utfallsmått.

En av översikterna, en Cochrane-översikt behandlar ett flertal åtgärder för att förebygga fall hos äldre [8]. Översikten inkluderar 40 studier varav 34 rapporterar effekten av åtgärder avseende personer i eget boende. De åtgärder som visats effektiva, uttryckt med relativ risk (RR, HR), är:

- Tai Chi gruppövning i 15 veckor, RR 0,51 (0,36–0,73), baserat på en studie omfattande 200 individer
- muskelstyrke- och balansträning individuellt förskrivet i hemmet, RR 0,80 (0,66–0,98), baserat på tre studier omfattande 566 individer
- riskbedömning i hemmet följt av åtgärder, RR 0,64 (0,49–0,84), baserat på en studie omfattande 530 individer
- multidisciplinära/multifaktoriella åtgärder, RR 0,73 (0,63–0,86) baserat på tre studier omfattande 1 973 oselektade individer respektive RR 0,79 (0,67–0,94), baserat på två studier omfattande 713 individer med hög fallrisk
- nedtrappning av psykofarmaka, HR 0,34 (0,16–0,74), baserat på en studie omfattande 93 individer.

Slutsatsen i översikten är att det finns åtgärder för att förebygga fall, som troligen är effektiva, dock vet man inte så mycket i vilken utsträckning de förhindrar de skador som orsakas av fall, inte heller den optimala varaktigheten och intensiteten av insatta åtgärder som behövs. Hur ett fall definieras är inte alltid klart beskrivet och tveksamhet hur fall registreras föreligger, speciellt vid självrapportering. Studierna i översikten kan skilja sig avseende studiepopulationen (boendeform, fallrisk, mental förmåga), hälsopersonal involverade i åtgärden (sjukgymnast, arbetsterapeut, distriktssköterska), hur åtgärden erbjuds (individuellt, gruppvís) och randomiseringsmetod (individnivå, klusternivå).

De tre övriga översikterna behandlar effekten av olika fysiska träningsmetoder på fallrisken. Resultaten är samstämmiga att vissa typer av träningsprogram synes kunna minska fallrisken. Det bör dock påpekas att de flesta studierna omfattar enbart personer i eget boende.

I två av de enskilda kontrollerade studierna består interventionen enbart av olika typer av fysisk träning, i tre studier fysisk träning kombinerad med andra fallriskåtgärder och i två enbart information och genomgång av fallrisker.

De två studierna om fysisk träning, omfattande endast 57 respektive 110 individer, kunde inte visa någon effekt av träningen på fallrisken [10,24]. Den ena studien var gjord på patienter som kom till akut-mottagning pga fall och den andra på personer i särskilt boende.

En kombination av olika åtgärder, inklusive träningsprogram, korrigerande av riskfaktorer samt utbildning av personal, har studerats för personer i särskilt boende i tre studier ingående i en svensk avhandling [12]. I den första kunde man visa att fallrisken minskade i interventionsgruppen i förhållande till kontrollgruppen [13]. Den andra studien jämförde en grupp med nedsatt kognitiv förmåga med en grupp med god kognitiv förmåga [15]. Fallrisken var mindre hos dem med god kognitiv förmåga. I den tredje studien, som omfattade personer med hög fallrisk, undersöktes om fallrisken minskade när rörelseförmågan förbättrades. Den visade att gångförmågan och gånghastigheten bibehölls men att fallrisken inte påverkades [16].

De studier, där interventionen bestått av enbart information om riskfaktorer och olycksfallsprofylax i det egna hemmet, kunde inte visa någon skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp avseende fallrisken [31,36].

Konklusion

Muskelstyrke- och balansträning, som är individuellt anpassad, samt Tai Chi-övningar synes kunna minska fallrisken. Evidensgrad 2.

En kombination av fallriskåtgärder kan minska antalet fall.
Evidensgrad 2.

Enstaka information upp till fem informationstillfällen per år om olycksfallsprofylax mot riskfaktorer i eget boende visar sig inte kunna minska antal fall. Evidensgrad 2.

En kombination av fallriskåtgärder till personer med inskränkt kognitiv förmåga tycks inte minska fallrisken. Evidensgrad 3.

Det saknas tillräckliga bevis för att fallförebyggande åtgärder minskar antalet frakturer.

Referenser

1. Baloh R, Corona S, Jaconson K, Enrietto J, Bell T. A prospective Study of Posturography in Normal Older People. *JAGS* 1998;46:438-443.
2. Bergland A, Pettersen AM, Laake K. Falls reported among elderly Norwegians living at home. *Physiother Res Int* 1998; 3:164-174.
3. Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988; 17(6):365-72.
4. Buchner DM, Cress ME, de Lateur BJ, Esselman PC, Margherita AJ, Price R, et al. A comparison of the effects of three types of endurance training on balance and other fall risk factors in older adults. *Aging (Milano)* 1997;9(1-2):112-9.
5. Campell J, Borrie M, Spears G. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol Med Sci* 1989;44:112-7.
6. Cummings SR, nevt MC, Kidd S. Forgetting falls. the limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:613-616.
7. Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ. Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people: a review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2000;34(1):7-17.
8. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertsson MC, Lamb SE, Cummings RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane library* 2001(4).
9. Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. [Review] [79 refs]. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48(8): 883-93.
10. Hauer K, Rost B, Rutschle K, Opitz H, Specht N, Bartsch P, et al. Exercise training for rehabilitation and secondary prevention of falls in geriatric patients with a history of injurious falls. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(1):10-20.
11. Hogan DB, MacDonald FA, Betts J, Bricker S, Ebly EM, Delarue B, et al. A Randomized controlled trial of a community-based consultation service to prevent falls. *CMAJ* 2001;165(5):537-543.
12. Jensen J. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities. Umeå University medical dissertations 2003;ISSN 0346-6612.
13. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Fall and Injury Prevention in Older People Living in residential Care Facilities. *Annals of Internal Medicine* 2002;136(10):733-741.
14. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Falls among frail older people in residential care. *Scandinavian Journal of Public Health* 2002;30:54-61.
15. Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y, Lundin-Olsson L. Fall and injury prevention in residential care – effects in residents with higher and lower levels of cognition. In: *Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities*. Dissertation. Umeå; 2003. p. III:1-20.

16. Jensen J, Nyberg L, Rosendahl E, Gustafson Y, Lundin-Olsson L. Effects of fall prevention program including exercise on mobility and falls in frail older people living in residential care facilities. In: Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities. Dissertation. Umeå; 2003. p. IV:1-19.
17. Leipzig RM, Cumming DC, Tinetti ME. Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-analysis: I. Psychotropic Drugs. *Journal of American Geriatrics Society* 1999;47:30-39.
18. Lundin-Olsson L, Arvidsson S. Äldre personers rädsla för att falla – en litteraturöversikt. *Nordisk Fysioterapi* 2002;6:156-163.
19. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people. *Lancet* 1997;349(9052):617.
20. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. The Mobility Interaction Fall chart. *Physiother Res Int* 2000;5(3):190-201.
21. Lynn S, Sinaki M, Westerlind K. Balance characteristics of persons with osteoporosis. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1997;78(3):273-7.
22. Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998;8(3):215-21.
23. Möller C. Dysfunction and plasticity in otoneurology: Linköping University; 1989.
24. Nowalk MP, Prendergast JM, Bayles CM, D'Amico FJ, Colvin GC. A Randomized trial of Exercise program Among Older Individuals Living in Two Long-Term care Facilities: The FallsFREE Program. *Journal of American Geriatrics Society* 2001;49:859-865.
25. Nyberg L, Gustafson Y, Berggren D, Brännström B, Bucht G. Falls Leading to Femoral Neck Fractures in Lucid Older people. *Journal of American Geriatrics Society* 1996;44:156-160.
26. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques [see comments]. *Jama* 1995; 273(17):1341-7.
27. Ringsberg K, Gerdhem P, Johansson J, Obrant K. Is there a relationship between balance, gait performance and muscular strength in 75-year-old women? *Age and Ageing* 1999;28:289-93.
28. Schyllander J, Jonsson A. Olyckor i siffror. Karlstad: Nationellt centrum för erfarenhetsåterföring från olyckor, Karlstad; 2002.
29. Shaw FE, Bond J, Richardson DA, Dawson P, Steen IN, McKeith IG, et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2003;326:1-6.
30. Sixt E, Landahl S. Postural disturbances in a 75-year-old population: 1. Prevalence and functional consequences. *Age Ageing* 1987;16:393-8.

31. Stevens M, Holman CDJ, Bennett N, de Klerk N. Preventing Falls in Older people: Outcome Evaluation of a Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1448-1455.
32. Swift CG. Care of older people: Falls in late life and their consequences-implementing effective services. *Bmj* 2001; 322(7290):855-7.
33. Thapa PB, Gideon P, Brockman KG, Fought RL, Ray WA. Clinical and biomechanical measures of balance and fall predictors in ambulatory nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci med Sci* 1996(51): 239-246.
34. Tinetti ME. Factors associated with serious injury during falls by ambulatory nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1987(35):644-648.
35. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.
36. van Haastregt JCM, van Rossum E, Diedriks JPM, de Witte LP, Voorhoeve PM, Crebolder HFJM. Process-evaluation of a home visit programme to prevent falls and mobility impairments among elderly people at risk. *Patient Education and Counseling* 2002;47:301-309.

11. Höftskydd

Kan höftskydd minska frakturnrisken?

Inledning

Höftfrakturer har flera orsaker. En orsak är låg benmassa, en annan är fall. Fallet som orsakar höftfrakturen är ofta ett fall sidledes mot övre delen av lårbenet. Tanken med höftskydd är att minska kraften av fallet just mot detta område. Skyddet består vanligen av en byxa med fasta eller löstagbara plastskal över höften. Det finns flera typer av höftskydd. Några med ett energiabsorberande material som tar upp delar av energin vid ett fall. En annan konstruktion är att höftskydden fördelar ut kraften från trokanterområdet till mjukdelarna i låret. Ett flertal artiklar har skrivits om biomekaniska tester av dessa skydd. Skydden verkar endast lokalt över höftområdet och kan därför inte förväntas minska antalet frakturer på andra ställen.

Metod

Litteratursökning

Vid sökning i Cochrane-biblioteket hittades en systematisk översikt från Cochrane Collaboration, som täcker alla kontrollerade studier publicerade fram till mars 2001, där man studerat hur höftskydd reducerar antalet frakturer vid fall. Relevanta studier i denna Cochrane-översikt har identifierats genom sökning i databaserna Medline, Embase, Cinahl, Cochrane Controlled Trials Register samt granskning av referenslistor och kontakt med författare. För senare publicerade arbeten har Medline och Cochrane Controlled Trials Register sökts fram till februari 2003. Se Appendix 5, Sökstrategier.

Studiedesign, intervention och resultatmått

Alla randomiserade kontrollerade studier, där antalet frakturer hos dem som bar höftskydd jämfördes med dem som inte bar dessa höftskydd, inkluderades. Dessutom inkluderades studier om effekten av instruktioner om användningen av höftskydd. De resultatmått som studerades var antal frakturer, fallfrekvens och följsamhet.

Resultat – Cochrane-översikten

Sju studier inkluderades (totalt 3 553 individer i Sverige, Finland, Danmark, Japan, England och Australien) [4]. Populationerna bestod av äldre personer i särskilt boende eller i egen bostad. Höftskydden var av märket JOFA AB (Malung), Safehip (Danmark), KPH Hip Protector (Respecta, Helsinki) samt lokalt framställda byxor med fickor för fasta eller uttagbara stötdämpande kuddar. Uppföljningstiden var 3–19 månader.

Höftfrakturer

Vid en summering av resultaten från sex av studierna inträffade 29 höftfrakturer (2,2 procent) i interventionsgruppen omfattande 1 313 individer och 130 höftfrakturer (6,2 procent) i kontrollgruppen med 2 099 individer.

I tre studier inträffade inga höftfrakturer hos dem som bar höftskydd när de föll. I en studie ansågs en höftfraktur inträffa i interventionsgruppen beroende på att fel storlek på höftskydd användes.

Fallfrekvens

Sex av studierna rapporterade antal fall i interventionsgruppen respektive i kontrollgruppen enligt följande:

Interventionsgrupp		Kontrollgrupp	
Antal fall	Antal individer	Antal fall	Antal individer
294	302	531	442
197	36	158	36
45	45	90	71
64	30	32	24
191	40	101	31
8	101	1	40

Följsamhet

Följande följsamhetsiffror redovisades i studierna i procent: 44, 50, 86, 68, 24, 48, 27. Obekväma och dålig passform på höftskydden har angivits som orsaker till dålig följsamhet.

Resultat – övriga studier

Följsamhet är problemet med höftskydd. En randomiserad studie finns nu publicerad, där man randomiserade patienter i kluster i två grupper där alla fick höftskydd och en av grupperna fick undervisning under cirka 60–90 minuter [3]. Den andra gruppen fick rutinmässig information om höftskydd. Man följde sedan upp inträffade höftfrakturer. Interventionsgruppen omfattade 459 individer och kontrollgruppen 483 individer. Bortfallet i interventionsgruppen bestod av avlidna (57 personer) och flyttning till annan ort (10 personer). I kontrollgruppen bestod bortfallet av avlidna (183 personer), flyttning (23 personer) och inlagd på sjukhus längre än 3 månader (1 person). Arton månaders uppföljning var möjlig på 292 individer i interventionsgruppen och 276 i kontrollgruppen. Tjugo höftfrakturer inträffade i interventionsgruppen (4,6 procent) och 42 höftfrakturer i kontrollgruppen (8,1 procent). Den relativa risken (RR) var 0,57 med en absolut riskminskning på –3,5 procent (–7,3–0,3) ($p=0,072$).

I genomsnitt användes höftskydd av 68 procent i interventionsgruppen och av 15 procent i kontrollgruppen när de föll. Slutsatsen av denna studie kan vara att ett strukturerat undervisningsprogram och fria höftskydd på sjukhem ökar användandet och kan troligen reducera antalet höftfrakturer.

I en studie, som ingår i ”the Amsterdam Hip Protector Study”, utfördes en individuell randomisering av individer äldre än 70 år, som hade hög risk för höftfraktur och som både hade låg bentäthet mätt med ultraljud och hög risk för fall [5]. Deltagarna bodde i bostad motsvarande servicecenter eller särskilt boende. Av 830 undersökta individer deltog 560. En grupp erhöll höftskydd, den andra gruppen tjänade som kontrollgrupp. I interventionsgruppen inträffade 18 höftfrakturer mot 20 i kontrollgruppen. Fyra av höftfrakturerna i interventionsgruppen inträffade när individerna bar höftskydd. Flera av frakturerna inträffade under natten, då höftskydden inte användes, eller när höftskydden var på tvätt.

En multivariantanalys visade hazard ratio (HR) på 1,05 (0,55–2,03). En subgruppsanalys av deltagare som använt höftskydden visade en icke-signifikant skillnad, HR 0,77 (0,25–2,38). Författarnas slutsats är att höftskydden inte var effektiva att förebygga höftfrakturer. Under studiens gång dog 83 personer i interventionsgruppen och 79 i kontrollgruppen. Etthundra individer i interventionsgruppen föll jämfört med 119 individer i kontrollgruppen, RR 0,87 (0,67–1,13). Följsamheten med höftskydd undersöktes genom oannonserade besök och var då 61 procent efter 1 månad och 37 procent efter 12 månader.

Ytterligare en studie med individuell randomisering har publicerats, i vilken 174 kvinnor inkluderades [1]. I denna studie fick man ingen höftfrakturminskning, HR 1,46 (0,53–4,51) och ingen skillnad i dödlighet vid användning av höftskydd. Följsamheten var 57 procent under studien och höftskydden bars i 54 procent av de registrerade fallen. Ingen höftfraktur inträffade när höftskydden var påsatta.

I en studie med 548 kvinnor, där randomiseringen till hälften var individuell, fann man ingen höftfrakturminskning, OR 1,53 (0,32–7,29), inte heller någon skillnad i fallfrekvens, RR 1,04 (0,85–1,27) [2]. Följsamheten var 36 procent (höftskydden användes under hela studien på 10 månader), 32 procent slutade bära höftskydden, 32 procent vägrade från början att använda höftskydden.

De två sistnämnda studierna var underdimensionerade för att kunna visa skillnad i effekt.

En ny metaanalys är utförd efter den i Cochrane-översikten med alla redovisade studier, både kluster och individuellt randomiserade, och den visar fortfarande på signifikant effekt vid användande av höftskydd för att minska antalet frakturer.

Konklusion

Höftskydd förefaller reducera risken för höftfrakturer efter ett fall hos äldre som vistas inom särskilt boende eller annan institution, men följsamheten är ett problem. Evidensgrad 2.

Flera olika kunskapsluckor finns: De flesta studier är på selekterade grupper med hög risk för höftfraktur. Fler studier behövs hos andra grupper samt jämförelser med andra fallförebyggande åtgärder. Följsamheten är viktig att studera, även hos de olika typerna av höftskydd. Stora studier med individuell randomisering behövs, då det fåtal som gjorts ofta är underdimensionerade för att säkerställa en minskning av frakturer vid användning av höftskydd. Dessutom behövs studier om personalens inställning avseende användning av höftskydd.

Referenser

1. Cameron ID, Venman J, Kurrle SE, Lockwood K, Birks C, Cumming RG, et al. Hip protectors in aged-care facilities: a randomized trial of use by individual higher-risk residents. *Age Ageing* 2001;30(6):477-81.
2. Hubacher M, Wettstein A. Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12(9):794-9.
3. Meyer G, Warnke A, Bender R, Muhlhauser I. Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7380):76-8.
4. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.
5. van Schoor NM, Smit JH, Twisk JW, Bouter LM, Lips P. Prevention of hip fractures by external hip protectors: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(15):1957-62.

12. Rehabilitering efter osteoporosfraktur

Inledning

I detta avsnitt diskuteras effekten av olika rehabiliteringsåtgärder vid osteoporosrelaterade frakturer. Rehabilitering definieras som åtgärder vilka har som mål att reducera verkningarna av sådana funktionshinder som en person fått genom sjukdom eller kroppsskada. Genom medicinska åtgärder, träningsprogram, tekniska hjälpmedel samt sociala och psykologiska stödåtgärder eftersträvas minsta möjliga handikapp hos individen.

Rehabiliteringens målsättning och arbetsätt

Målet vid fraktur rehabilitering är att återställa individen till sin tidigare funktionsnivå. Tidigare funktionsnivå och boendeform har ofta större betydelse för utfallet av rehabiliteringen än själva skadan. Att förkorta vårdtiderna på en akutenhet efter en höftfrakturopoperation leder inte nödvändigtvis till att den totala vårdtiden i vårdkedjan blir kortare. Den grupp av individer som drabbas av allvarliga osteoporosfrakturer är oftast äldre kvinnor med flera andra sjukdomar och med nedsatt nutritionsläge, minskad förmåga att klara aktivitet i det vanliga livet (ADL), nedsatt gångförmåga med balanssvårigheter och med marginellt socialt kontaktnät. Nedsatt kognitiv status med begynnande demenssjukdom, förvirringstillstånd och desorientering är ytterligare orsaker till att en mer komplex och individanpassad fraktur rehabilitering blir nödvändig. Sjukgymnaster och arbetsterapeuter har stor betydelse för hur den aktiva träningen kan genomföras men också att instruera övrig personal och följa upp träningsinsatserna. Omvårdnadsspecifika åtgärder som olika former av gemensamma aktiviteter har sannolikt gynnsam effekt på individens verklighetsuppfattning och reorientering.

Metod

Litteratursökning

Litteratursökningar har gjorts i databaserna Medline, Cinahl, Cats, EmBase vid flera tillfällen och på olika frågeställningar såsom rehabilitering, arbetsterapi och omvårdnad samt på patientutbildning, korsetter, gånghjälpmedel, smärtbehandling. Resultatet av de senare sökbegreppen redovisas i smärtekapitlet.

För en mer detaljerad beskrivning av använda sökstrategier hänvisas till Appendix 5, Sökstrategier.

Urval av studier

Kriterierna för urvalet av litteraturen har utgått från studiedesign, studie-storlek, mätmetoder och genomförande. Vid urvalet har vi tagit med studier om rehabilitering som berör de vanligaste formerna av fragilitetsfrakturer. Studier som har medtagits omfattar följande: höft-, kot- och handledsfrakturer. Urvalet består av systematiska litteraturoversikter, randomiserade studier, kohortstudier och tvärsnittsstudier. Prospektiva studier har föredragits före retrospektiva.

Litteraturoversikten omfattar inte det ortopedkirurgiska omhändertagandet av frakturen såsom operationsmetoder, utvärdering av dessa eller av omedelbar postoperativ omvårdnad.

Rehabilitering efter höftfraktur

Ger multidisciplinär rehabilitering efter höftfraktur (geriatrik–ortopedi i samarbete eller enbart geriatrik) samma utfall som den rehabilitering som sker på ortopedklinik?

Kan intensiva insatser av sjukgymnast eller arbetsterapeut såsom mer frekvent träning, specifika metoder för träning av gångförmåga eller neuromuskulär stimulering förkorta rehabiliteringsfasen och förbättra utfallet?

Kan rehabilitering i hemmet ge samma utfall som rehabilitering i slutenvård?

Ger tillägg av specifika nutritionstillskott ett förbättrat utfall i rehabiliteringsfasen?

Behöver dementa patienter annorlunda insatser såsom utökad tid för rehabilitering, mer specifika insatser av sjukgymnaster och arbetsterapeuter och kognitiv träning?

Ställs diagnosen osteoporos vid höftfraktur och får patienterna adekvat behandling för att förebygga nya frakturer?

Inkluderade studier: Systematiska litteraturöversikter, RCT med acceptabel randomisering, prospektiva kohortstudier med adekvata kontrollgrupper, enstaka kohortstudier utan kontrollgrupp men där resultatredovisning avser patienter med varierande kognitiv status, samt tvärsnittsstudier för bedömning av insatt osteoporosbehandling efter fraktur.

De individer som inkluderats i bedömda studier utgörs av patienter, över 65 års ålder, kvinnor och män, som drabbats av höftfraktur efter lågenergivåld. Interventionerna omfattar olika typer av rehabilitering med hjälp av sjukgymnaster, arbetsterapeuter och annan vårdpersonal inom geriatrisk och ortopedisk slutenvård samt vid rehabilitering i hemmet eller annan vårdform. Patienterna är uppföljda från utskrivningstillfället, minimum 3 månader upp till 7,5 år. Interventionerna har utvärderats med klinisk undersökning, enkäter, bedömning av fysisk funktionsförmåga, förmåga att klara dagliga aktiviteter samt livskvalitet med validerade instrument. Utfallsmåtten har varit dödlighet, återintag på sjukhus, återgång till eget boende, gångförmåga, normal aktivitet i hemmiljön samt livskvalitet. Ett bortfall av högst 30 procent av överlevande patienter har accepterats. Resultat för män finns sällan rapporterat. Blindning av utvärderingen har bedömts vara av stort värde.

Resultat

Tre systematiska litteraturöversikter [6,8,20], fyra RCT [21,24,28,31] och tio prospektiva kohortstudier [2,13,16,18,23,27,30,36,37,43] utgör grunden för bedömningen av insatta rehabiliteringsinsatser samt utvärdering av utfall enligt ovan.

En systematisk litteraturöversikt [1] samt en RCT [35] utgör underlag för bedömning av nutritionens betydelse i rehabiliteringsfasen.

Dessutom har fem tvärsnittsstudier [4,9,25,26,42] medtagits för att belysa omfattningen av insatt osteoporosterapi under rehabiliteringsfasen hos höftfrakturpatienter.

En av de systematiska litteraturöversikterna omfattar sju studier som utvärderar geriatrisk/ortopedisk rehabilitering (GORU), fem studier som utvärderar ett höftfrakturprogram inom geriatriken (GHFP) och sex studier som utvärderar tidig utskrivning och fortsatt rehabilitering i hemmet eller annan vårdform (early supported discharge = ESD) [6]. Den intervention som studeras vad avser GORU och GHFP är samarbetet mellan ortopedi och geriatrik, där den senare ges större ansvar för rehabiliteringsprocessen. Insatser av sjukgymnaster, arbetsterapeuter och övrig vårdpersonal förutsätts lika i båda grupperna.

De ingående studierna är heterogena och resulterar i följande konklusioner:

- Ett geriatriskt höftfrakturprogram och tidig hemgång med rehabilitering i hemmet resulterar i kortare vårdtid på akutsjukhuset.
- Vårdtid på en geriatrisk/ortopedisk rehabiliteringsavdelning är ej kortare än på vanlig ortopedavdelning.
- Återintag efter tidig hemgång och rehabilitering i hemmet visar en icke statistiskt signifikant ökning.
- Signifikant fler patienter återgår till eget boende efter ett geriatriskt höftfrakturprogram.
- Det föreligger ingen skillnad i dödlighet mellan olika rehabiliteringsprogram.
- Otillräckliga data för att bedöma skillnader i funktionellt status, livskvalitet eller anhörigas börda.

Den andra systematiska litteraturöversikten studerar effekten av koordinerade multidisciplinära insatser vid geriatrisk–ortopedisk sjukhusrehabilitering jämfört med rutinmässig ortopedisk vård, och även i denna är den intervention som studeras samarbetet med geriatriken [8]. De nio inkluderade RCT omfattade 1 869 patienter. Utfall som dödlighet eller institutionsboende visade ingen skillnad mellan interventions- och kontrollgrupper, och inte heller några säkra bevis för förbättrad funktion. Då utfallsmåten dödlighet och försämrade funktioner kombinerades kunde dock en viss förbättring i interventionsgruppen ses. Det var mycket varierande resultat beträffande vårdtider, och livskvalitet studerades inte.

Den tredje systematiska litteraturöversikten studerade olika typer av intensiva träningsinsatser och olika metoders effekt på dödlighet, vårdtid, återintag, rörlighet, gångförmåga och välbefinnande [20]. Översikten inkluderade fem RCT samt en RCT utan adekvat randomisering, omfattande totalt 608 patienter. Det förelåg otillräckliga data för att bedöma effekterna av insatta åtgärder såsom frekventare insatser av sjukgymnaster, muskelträning, träning på rullband eller neuromuskulär stimulering. Evidens saknas även för bedömning av effekten av tidig belastning efter operation.

Sålunda ger de tre systematiska översikterna inte belägg för att mer intensiv fysisk träning eller typ av rehabiliteringsorganisation förkortar rehabiliteringsfasen eller ger ett bättre utfall i utvärderade parametrar. Kombinerade utfallsmått som dödlighet och institutionsvård tenderar dock att vara bättre för kombinerade multidisciplinära vårdinsatser.

Fem RCT, varav en [24] ingår i en av de översikter som nämnts ovan [8], har studerat intensiv rehabilitering på geriatrisk rehabiliteringsavdelning jämfört med standardbehandling. Trots intensiva insatser förbättrades inte utfallet på sikt, dock var det korta uppföljningstider i de flesta studierna [17,22,28,31]. Av speciellt intresse är en av studierna som studerat effekten av intensiv träning av patienter med nedsatt kognitiv status [24]. Resultaten indikerar att patienter med mild till måttlig demens kan återvända till eget boende i samma grad som kognitivt intakta om de får intensiv rehabilitering på en geriatrisk avdelning.

Två kohortstudier har som kontrollgrupp använt grupper med ”sedvanlig” rehabilitering [27,37]. Utfallsmåtten har varit dödlighet, återgång till tidigare bostad, rörlighet, hjälpbehov, ADL, smärta och livskvalitet. En av studierna [27] finner ingen skillnad mellan grupperna medan den andra [37] såg en högre frekvens av återgång till eget boende i interventionsgruppen.

Tre kohortstudier har använt ålders- och könsmatchade kontroller ur befolkningen och jämfört höftfrakturpatienternas situation med dessa [16,30,43]. En av studierna omfattar enbart trokanterfrakturer [43]. Sammanfattningsvis ger de tre studierna följande bild: ADL vid intagningen, ålder och kognitiv status predikterar för återgång till eget boende. Patienter som haft en höftfraktur två till sju år tidigare har

en hög dödlighet, högre frekvens av institutionsboende och sämre förmåga att klara dagliga aktiviteter jämfört med personer i samma ålder i befolkningen. Detta gäller särskilt patienter med nedsatta kognitiva funktioner. Män är mer sårbara än kvinnor. För män är riskkvoten, OR, för död eller institutionsboende 6,89 (2,75–17,27), för kvinnor 1,48 (1,02–2,19) [16]. Sannolikt beror detta på männens högre sjuklighet före frakturen. Speciella åtgärder för män är därför önskvärda.

Fem kohortstudier utan kontrollgrupper finner samma samband mellan lågt kognitivt status och hög dödlighet och poängterar behovet av mer intensiv träning av patienter med kognitiv nedsättning [2,13,18,23,36]. Erfarenheterna av män och mycket gamla (över 90 år) är begränsade men talar för att med lämpliga insatser kan de rehabiliteras till samma nivå som kvinnor under 90 år [36]. Smärtbehandling kan öka möjligheten till bättre funktion, minskat hjälpbehov och ökad livskvalitet [13].

Tidig hemgång och rehabilitering i hemmet

Tidig belastning, tidig mobilisering och utskrivning till hemmet med rehabilitering i primärvård för därtill lämpade patienter är svensk praxis [5,10,38]. Denna typ av rehabilitering förutsätter tidig utvärdering av de patienter som lämpar sig för återgång till hemmet samt fortsatt rehabilitering inom primärvården med hjälp av sjukgymnaster, arbetsterapeuter och övrig personal inom den kommunala omsorgen. Vi har valt ut det avsnitt som avser denna åtgärd (ESD) ur en av ovanstående systematiska översikter [6] samt tagit med resultatet från ytterligare fyra RCT [7,14,33,39] som framkommit i sökningen.

Den systematiska översikten bedömde sex studier: en RCT och fem kohortstudier varav tre med historiska och två med aktuella kontroller. Enligt denna översikt leder ESD till kortare vårdtid på akutsjukhus, ingen effekt på dödlighet, en icke signifikant ökning av återintag, osäkra effekter på sjuklighet, fysisk funktionsförmåga och livskvalitet. Man kan ej uttala sig om tidig belastning. I en annan av de systematiska översikterna [20] har endast en studie bedömt tidig belastning [19] och inte heller här kunde några slutsatser dras.

Resultatet från de fyra RCT [7,14,33,39]:

En av dem [33] anger samma resultat som den systematiska översikten [6] men även en väsentligt hög tillfredsställelse hos patienter och anhöriga. En annan av studierna visar kortare vårdtid hos patienter med aktiv rehabilitering i den omedelbara postoperativa perioden, färre som gick till sjukhem, bättre fysisk förmåga men ingen skillnad i dödlighet [7]. En tredje jämförde ett systematiskt rehabiliteringsprogram i hemmet med standardbehandling men fann ingen signifikant skillnad i återgång till samma funktionsnivå som före frakturen, förmåga att klara normala aktiviteter i hemmiljön (ADL), sociala aktiviteter, balans eller styrka i benen [39]. Den fjärde studien jämförde en grupp som skrevs ut efter 48 timmar och rehabiliterades i hemmet med en grupp som fick sedvanlig slutenvårdsrehabilitering [14]. Ingen skillnad i livskvalitet men visst bättre utfall i hemrehabiliteringsgruppen vad avser MBI (Modifierat Barthels Index), och självförtroende. Tidig belastning särstuderades inte men utfallet var inte sämre i hemrehabiliterade grupper. Ekonomiska analyser har gjorts i en del av ovanstående studier. Beräkningarna är osäkra men en av studierna anger att ESD innebär ekonomiska fördelar [33].

I SBU:s rapport ”Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering” ingår en utvärdering av effekten av rehabilitering av höftfrakturpatienter i primärvården [34]. Slutsatsen var att vårdtiden i akutsjukvården kan förkortas om resurser finns för rehabilitering i hemmet. Ingen skillnad fanns i dödlighet, funktionsförmåga eller livskvalitet mellan patienter som behandlats i jämförda vårdformer. Kostnadsberäkningarna var osäkra men sannolikt förelåg ingen skillnad.

Sammanfattningsvis kan vårdtiden på sjukhus minskas om det finns tillgång till rehabilitering i hemmet. Dödlighet, funktionsförmåga eller livskvalitet skiljer sig inte mellan vårdformerna. Kostnadsjämförelserna är osäkra men tyder inte på någon väsentlig skillnad mellan rehabilitering i slutenvård eller i hemmet.

Nutritionens betydelse under rehabiliteringsfasen

En svensk avhandling konstaterar att 38 procent av patienter som kommer till akutsjukhus för höftfraktur efter lågenergivåld kan betecknas som undernärda [40]. Det är därför av stort intresse att utvärdera betydelsen av nutritionstillskott till dessa patienter under rehabiliteringsfasen.

En systematisk utvärdering av 15 RCT inkluderade 1 054 patienter där interventionen bestod av näringstillskott av olika slag [1]. Sex RCT fann att oralt multinäringstillskott signifikant minskade frekvensen av komplikationer under studieperioden, men fann ingen effekt på dödligheten. Tre RCT fann ingen positiv effekt av sondnäring. Tre RCT fann att oralt tillskott av protein i jämförelse med inget proteintillskott signifikant minskade de kombinerade utfallsmåtten komplikationer och dödlighet men hade ingen effekt på dödlighet enbart. Ytterligare RCT som studerade vitamintillskott fann inga effekter. Genomgående var kvaliteten på inkluderade studier låg.

En enskild RCT studerade oralt proteintillskott i jämförelse med placebo i sex månader efter höftfraktur hos 80 kvinnor [35]. Vid 12 månader hade interventionsgruppen förutom kortare rehabiliteringstid, avplanande benmineralförlust samt färre nya kotfrakturer. Ingen skillnad förelåg i dödlighet.

Osteoporosdiagnos och osteoporoterapi hos höftfrakturpatienter

Två tvärsnittsstudier med genomgång av journaldata [9,25] samt två tvärsnittsstudier där journaldata kompletterats med intervjuer [4,26] samt en tvärsnittsstudie som kompletterats med intervjuer med primärvårdsläkare [42] visar alla att diagnosen osteoporos sällan finns med i journalen vare sig vid inskrivning eller utskrivning.

Detta visar att sekundär osteoporos vanligtvis inte utreds. Få patienter fick adekvat farmakologisk behandling, i så fall vanligen kalcium och vitamin D. Benmineralmätning eller röntgen av kotpelaren utfördes i några få procent av patienterna. Höftskydd rekommenderas aldrig eller sällan. Intervjuade läkare var delvis oense om var ansvaret borde ligga för att initiera osteoporoterapi hos patienter efter en fragilitetsfraktur och ser stort behov av nationella riktlinjer.

I en av studierna jämfördes män och kvinnor efter genomgången höftfraktur och man konstaterade att männen var genomgående mer underbehandlade än kvinnorna [26]. Studien är från USA och speglar delvis det förhållande att färre osteoporosläkemedel fanns tillgängliga för män. Även handleds- och överarmsfrakturer ingår i en av studierna [9]. I övrigt saknas motsvarande uppgifter i litteraturen vad gäller kotfrakturer och handledsfrakturer.

Konklusion

För de flesta patienter med höftfraktur är rehabilitering i geriatrisk eller ortopedisk vård likvärdig. Evidensgrad 1.

Tidigt insatt rehabilitering, tidig utskrivning och fortsatt rehabilitering i hemmet ger lika bra resultat som rehabilitering på sjukhus för utvalda patientgrupper. Evidensgrad 1.

Intensiva träningsinsatser synes inte förkorta rehabiliteringsfasen eller förbättra utfallet för kognitivt intakta patienter. Evidensgrad 2.

Tillskott av energirik kost och orala proteiner kan förkorta rehabiliteringsfasen men minskar inte dödligheten. Evidensgrad 2.

Höftfrakturpatienter är en underbehandlad grupp vad avser läkemedelsbehandling mot osteoporos. Evidensgrad 2.

Patienter med mild eller måttlig kognitiv störning kan ha nytta av mer intensiv rehabilitering. Evidensgrad 3.

Resultat av rehabilitering av män är sparsam men män synes vara mer sårbara och har högre dödlighet än kvinnor. Evidensgrad 3.

Rehabilitering efter handledsfraktur

Kan intensiv träning av sjukgymnast förkorta rehabiliteringsförloppet och förbättra utfallet eller räcker egen träning?

Finns fysikaliska behandlingsmetoder som kan ha positiva effekter?

Inkluderade studier: RCT, minst sex veckors uppföljning och minimalt bortfall, samt blindad utvärdering.

Inkluderade studier omfattar patienter som drabbats av handledsfraktur efter lågenergivåld, huvudsakligen kvinnor 50–98 år. Studierna jämför egen träning med enbart rörelseinstruktioner med instruktioner och kontroll av sjukgymnast, tidig rörelseträning, ultraljudsbehandling. Patienterna är uppföljda från sex veckor till maximalt nio månader. Utvärderingen innefattar bedömning av smärta, svullnad, aktiv rörlighet och styrka. Utfallsmått är funktion, förmåga till normala aktiviteter samt livskvalitet.

Resultat

Fyra RCT utgör underlag för bedömningen. I en studie jämfördes konventionell sjukgymnastik med egen träning hos 96 patienter, medelålder 72±9,8 år [41]. Resultaten visade att böjning och sträckning i handleden var marginellt bättre i interventionsgruppen medan greppstyrka och handfunktion var lika. I en annan studie jämfördes enbart rörelseinstruktioner med intensivövervakad träning hos 30 patienter, medelålder 65,9 resp 66,1 år [11]. Ingen skillnad kunde påvisas i utfall beträffande funktionell förmåga bedömd enligt ett poängsystem. I den tredje studien jämfördes två grupper, medelålder 67,5 år, med och utan felställning i frakturen, med och utan tidig rörelsebehandling [15]. Tidig rörelse minskade svullnad men ingen skillnad förelåg för övrigt mellan grupperna. I den fjärde studien jämfördes två grupper, 10 respektive 13 patienter (50–59 år), med och utan ultraljudsbehandling efter gipsborttagandet [3]. Ingen skillnad i rörelseomfång kunde visas, jämfört med den friska armen.

Konklusion

Intensiv träning ger inte förkortad rehabiliteringsfas eller bättre utfall. Evidensgrad 2.

Egen träning efter instruktion ger samma funktion som sjukgymnastik. Evidensgrad 2.

Tidig rörelsebehandling ger bättre funktion. Evidensgrad 2.

Rehabilitering efter kotfraktur

Kan rehabilitering av patienter med stabila kotfrakturer påskyndas och förbättras vad gäller utfallsmått såsom rörlighet och smärtupplevelse genom insatser av sjukgymnast och genom smärtlindring i akut- och rehabiliteringsfasen?

Målgruppen är individer med minst en icke traumatisk kotfraktur eller med ryggsmärtor och lågt benmineralstatus.

RCT, kohortstudier och tvärsnittsstudier inkluderades.

Huvudsakligen kvinnor 65–70 år ingår. Interventionerna bestod i rörelse-träning och styrketräning under ledning av sjukgymnast. Uppföljningstiden var tolv veckor till fyra år. Resultaten har utvärderats med klinisk undersökning, röntgen och benmineralmätning av kotpelaren, samt med validerade skattningsskalor för bedömning av smärta och livskvalitet. Utfallsmåtten var funktionellt status, smärta och livskvalitet.

Resultat

En RCT studerade 53 kvinnor med minst en tidigare kotfraktur [29]. Interventionsgruppen tränade med sjukgymnast två gånger per vecka under tio veckor. Utvärderingen skedde efter 5, 10 och 12 veckor. Träning resulterade i minskad smärta, mindre användning av smärtstillande medel, förbättrad balans och kvarstående förbättrad livskvalitet även efter avslutad behandling. En kohortstudie studerade effekten av ett träningsprogram under övervakning eller i hemmet samt fluorbehandling hos 134 patienter, medelålder 64 år [21]. Studien pågick under fyra år och utfallsmåtten var tillkomst av nya osteoporosfrakturer, smärta och kondition. Av de patienter som fullföljde träningsprogrammet (78 individer) hade de som nådde bäst fysisk funktion, dvs tränade mest, färre nya frakturer och mindre ryggsmärtor, vilket inte var relaterat till läkemedelsbehandlingen. En kohortstudie omfattande 7 223 patienter med endera ingen kotfraktur vid studiestart (5 807 patienter) eller minst en kotfraktur vid studiestart (1 416 patienter) med årliga enkäter rörande smärta, inskränkning i fysisk aktivitet samt röntgen av kotpelaren vid uppföljning efter 3,7 år [32].

Resultaten visade att nya kotfrakturer (även de som ej diagnostiseras kliniskt) var förenade med signifikant ökad smärta och inskränkning av fysisk aktivitet.

En tvärsnittsstudie utvärderade livskvaliteten hos 100 kvinnor, medelålder 69 år, genom ett frågeformulär i genomsnitt tre år efter den första kotfrakturen [12]. Frågorna berörde smärta, inskränkning i fysisk aktivitet, hushållsaktiviteter, och fritidsaktiviteter samt emotionell situation. Störst betydelse för minskad livskvalitet var smärta, oförmåga att lyfta och bära samt rädsla. Det förelåg dålig korrelation mellan röntgenfynden och livskvaliteten.

Konklusion

Fysisk träning kan resultera i mindre smärta, mindre användning av smärtstillande medel och förbättrad livskvalitet hos patienter med nytillkomna kotfrakturer. Evidensgrad 2.

Smärtan, speciellt vid tillkomst av nya frakturer, har den största negativa betydelsen för livskvaliteten. Evidensgrad 2.

Fortsatt träning har betydelse för att förebygga nya frakturer och minska smärtor. Evidensgrad 3.

Angelägna forskningsområden

I de flesta studier som rör rehabilitering efter osteoporosfrakturer ingår män i varierande antal. Resultat för män är dock inte särredovisade annat än i tre studier [9,16,26]. Alla framhåller att män, som oftare har en sekundär osteoporos, är mer sårbara, har högre dödlighet och mer sällan får adekvat osteoporosbehandling.

Utvärdering av rehabiliteringsinsatser hos män är därför ett mycket angeläget forskningsområde.

Patienter med nedsatt kognitiv status är uteslutna ur de flesta studier. Ytterligare forskning med inriktning på specifika rehabiliteringsåtgärder behövs inom detta område.

Referenser

1. Avenell A, Handoll HHG. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in the elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
2. Balen van R et al. Hip fracture in elderly patients. *Clin Orthop* 2002;390:232-43.
3. Basso, Pike JM. The effect of low frequency, long-wave ultrasound therapy on joint mobility and rehabilitation after wrist fracture. *J Hand Surg* 1998; 23B:1:136-39.
4. Bellantonio S et al. How well are community living women treated for osteoporosis after hip fracture? *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1197-204.
5. Borgquist L, Nordell B, Lindelöw G, Wingstrand H, Thorngren KG. Outcome after hip fracture in different health care districts. Rehabilitation of 837 consecutive patients in primary care 1986-1988. *Scand J Prim Health Care* 1991; 9:244-51.
6. Cameron I et al. Geriatric rehabilitation following fractures in older people: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4 (2).
7. Cameron ID, Lyle DM, Quine S. Accelerated rehabilitation after proximal femoral fracture: a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil* 1993; Jan-Mar:15:29-34.
8. Cameron ID, Handoll HHG, Finnegan TP, Madhok R, Langhorne P. Co-ordinated multidisciplinary approaches for inpatient rehabilitation of older patients with proximal femoral fractures (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
9. Castel H et al. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int* 2001;12: 559-64.
10. Ceder L, Strömkvist B, Hansson LI. Effects of strategy changes in the treatment of femoral neck fractures during a 17-year period. *Clin Orthoped* 1987; 218:53-7.
11. Christenssen OM et al. Occupational Therapy and Colles' fractures. *Int Orthop* 2001; 25:43-5.
12. Cook DJ et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Reum* 1993; 36:750-6.
13. Cree m et al, Functional dependence after hip fracture. *Am J Phys* 2001;80:736-43.
14. Crotty M, Whitehead H, Gray S, Finucane PM . Early discharge and home rehabilitation after hip fracture achieves functional improvements: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2002;16:406-13.
15. Dias J J et al. The value of early mobilisation in the treatment of Colles' fractures. *J Bone Joint Surg* 1987;69:463-7.
16. Fransen M et al. Excess mortality or institutionalization after hip fracture: men are at greater risk than women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:685-90.
17. Galvard H och Samuelsson SM: Orthopedic or geriatric rehabilitation of hip fracture patients: a prospective, randomized, clinically controlled study in Malmö, Sweden. *Aging Clin Exp Res* 1995;7:11-16.

18. Goldstein FC et al. Functional outcome of cognitively impaired hip fracture patients on a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:35-42.
19. Graham J. Early or delayed weight bearing after internal fixation of transcervical fracture of the femur. *J Bone Joint Surg* 1968;50:562-9.
20. Handoll HHG, Parker MJ, Sherrington C. Mobilisation strategies after hip fracture surgery in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
21. Harrison JE. Evaluation of a program for rehabilitation of osteoporotic patients (PRO): 4-year follow-up. *Osteoporos Int* 1993;3:13-17.
22. Hauer K et al. Intensive physical training in geriatric patients after severe falls and hip surgery. *Age Ageing* 2002; 31:49-57.
23. Heruti RJ et al. Cognitive status at admission: Does it affect the rehabilitation outcome of elderly patients with hip fracture? *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:432-6.
24. Huusko TM et al. Randomised, clinically controlled trial of intensive geriatric rehabilitation in patients with hip fracture: subgroup analysis of patients with dementia. *BMJ* 2000 Nov 4;321(7269):1107-11.
25. Jubay AG et al. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:205-10.
26. Kiebzak GM et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162: 2217 -22.
27. Koval KJ et al. Effect of acute inpatient rehabilitation on outcome after fracture of the femoral neck or intertrochanteric fracture. *J Bone Joint Surg* 1998;80 : 357-64.
28. Lauridsen UB et al: Intensiv fysisk traening efter hoftenaer fraktur. *Ugeskr Laeger* 2002; 164:1040-4.
29. Malmros B et al . Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis *Osteoporos Int* 1998;8:215-21.
30. Meyer HE et al. Factors associated with mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11:228-32.
31. Naglie G et al. Interdisciplinary inpatient care for elderly people with hip fracture. A Randomized controlled trial. *CMAJ* 2002;167:25-32.
32. Nevitt MC et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:793-800.
33. Parker MJ, Pryor GA, Myles JW. Early discharge after hip fracture. Prospective 3-year study of 645 patients. *Acta Orthop Scand* 1991;Dec:62:563-6.
34. SBU-rapport 145, Avancerad hemsjukvård och hemrehabilitering, sid 156-166. 1999.
35. Schurch MA et al. Protein supplements increase serum IGF-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. *Ann Intern Med* 1998;128:801-9.

36. Shah M, Aharonoff GB, Wolinsky P, Zuckerman JD, Koval KJ. Outcome after hip fracture in individuals ninety years of age or older. *J. Orthop Trauma* 2001;15:34-9.
37. Strömberg L. Continuity, assessment and feedback in orthopedic nursing care practice is cost-effective. *Scand J Caring Sci* 1998;13:177-185.
38. Thorngren KG, Ceder L, Svensson K. Predicting results of rehabilitation after hip fracture- a ten year follow up study. *Clin Orthop* 1993;287:76-81.
39. Tinetti ME et al. Home-based multi-component rehabilitation program for older persons after hip fracture: a randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:916-22.
40. Unosson M. Malnutrition in hospitalised elderly patients. Akademisk avhandling. Linköpings Universitet 1993.
41. Wakefield AE et al. The role of physiotherapy and clinical predictors of outcome after fracture of the distal radius. *J Bone Joint Surg* 2000;82: 972-76.
42. Wiboe L, Jacobsen IB, Mogensen CB. Osteoporosis prevention in general practice after hospitalization for hip fracture *Ugeskr Laeger* 2002;May 13:164: 2610-3.
43. Willig R et al. Mortality and quality of life after trochanteric hip fracture. *Public Health* 2001;115:323-7.

13. Livskvalitet

Ger osteoporos utan frakturer nedsatt funktion eller påverkan av livskvaliteten?

Ger höftfrakturer och kotfrakturer varaktigt nedsatt livskvalitet?

Inledning

Akuta frakturer ger välkända akuta besvär när frakturen inträffar och dessa tas inte upp i detta kapitel. Denna utvärdering riktar sig i stället mot de mer långsiktiga konsekvenserna av att ha känt osteoporos eller genomgångna frakturer. Smärta påverkar livskvaliteten påtagligt och ingår i flera skattningsskalor men avhandlas också i ett separat kapitel.

Osteoporos kan leda till frakturer och orsaka besvär från rörelseorganen med smärtor, deformiteter och nedsatt rörelseförmåga. Även problem som inte är relaterade till själva skelettet kan tänkas påverka livskvaliteten. Psykologiska besvär har beskrivits, som oro och depression liksom sociala problem i form av förlust av social rollfunktion och social isolering [5].

Det yttersta målet för att förebygga och behandla sjukdomar är att varje individ ska uppnå optimalt välbefinnande och hälsa enligt WHO:s definition. Faktiskt hälsostatus har inte alltid en direkt relation till allmänt välbefinnande eller ens till hälsorelaterad livskvalitet.

De instrument som används för att mäta hälsorelaterad livskvalitet kan antingen vara allmänna, generiska eller sjukdomsspecifika. De allmänna metoderna för livskvalitetsmätning är ofta validerade för flera olika sjukdomstillstånd och kan mäta skillnader i livskvalitet mellan patientgrupper med olika diagnoser men är mindre känsliga för ändringar i ett specifikt sjukdomsförlopp. De sjukdomsspecifika instrumenten finns i många olika varianter och är inte alltid validerade i olika populationer och ger inte helt jämförbara uppgifter.

Livskvalitetsmätningarna kan utformas som hälsoprofiler med frågor kring olika områden av hälsorelaterat välbefinnande exempelvis smärta, rörelseförmåga, stämningsläge. Livskvaliteten kan även uttryckas som en poängsumma ofta graderad mellan 0 (sämsta tänkbara livskvalitet) upp till 1 (bästa tänkbara livskvalitet). Skattning av livskvalitet kan påverkas av faktorer som inte har med hälsoläget att göra t ex kulturella förväntningar, kön och utbildningsnivå. Flera studier har undersökt några av de faktorer som påverkar skattningen av livskvalitet nämligen individens förmåga att bemästra och överblicka sin situation mätt som känsla av sammanhang i tillvaron (sense of coherence), självkänsla (self esteem) och egen kontroll över sin situation (mastery). Dessa mått påverkas ibland av sjukdomstillståndet.

Metod

Litteratursökning

Litteratursökning har gjorts i Medline från 1966 och framåt med användning av söktermer för livskvalitet, osteoporos, fraktur och mätinstrument. Se Appendix 5, Sökstrategier.

Urval av studier

Originalstudier inkluderades som använt validerade metoder för livskvalitetsmätning och som redovisade resultat för patienter med diagnosen osteoporos vare sig de haft frakturer eller ej. Studier vars primära syfte var validering av metoden exkluderades liksom studier som enbart rapporterade begränsade funktionsmått.

Resultat

Två kvalitativa studier, tre prospektiva kohortstudier, tio tvärsnittsstudier och två studier med preferensskattning inkluderades.

Följande allmänna, generiska test, hade använts: SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form) i fyra studier, NHP (Nottingham Health Profile) i tre studier, SIP (Sickness Impact Profile) i tre studier och EQ-5D (EuroQoL) i två studier. Dessa tester ger en hälsoprofil eller en beräknad poängsumma, som kan användas för att jämföra den allmänna livs-

kvaliteten antingen bland patienter med olika grad av osteoporos och olika antal och typ av frakturer eller jämfört med någon annan patientgrupp.

Dessutom har sjukdomsspecifika test för osteoporospatienter använts: QUALEFFO (Quality-of-Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) i en studie och OPAQ2 (Osteoporosis Assessment Questionnaire version 2) i två studier.

I två studier har djupintervjuer med kvalitativ analys använts.

I flera studier har livskvalitetsmätningarna modifierats eller kombinerats med skattning av funktionsnedsättning, depressionsskalor eller smärtskalor, eftersom dessa parametrar täcks olika väl av livskvalitetsinstrumenten.

De använda skattningsinstrumenten beskrivs kortfattat i Appendix 3, Livskvalitet.

Kvalitativa analyser

Två tvärsnittsstudier rapporterade kvalitativa analyser av djupintervjuer med begränsade grupper av selekterade patienter.

Den första studiens syfte var att beskriva upplevelsen av att leva med kotfraktur orsakad av postmenopausal osteoporos [13]. Fem kvinnor 58–86 år med diagnosen en eller flera kotfrakturer rekryterades från olika mottagningar. Antalet patienter styrdes av om nya kvalitativa fynd tillkom hos den senast rekryterade patienten. Tiden från senaste kotfraktur varierade från åtta veckor till frakturdebut för 20 år sedan. De bandinspelade intervjuerna analyserades med fenomenologisk teknik. Smärta var det oftast påtalade problemet såsom oro över att smärtdebuten kom utan särskild påfrestning, hur mycket den påverkade dagliga aktiviteter, svårighet att leva ett aktivt socialt liv och problem att hitta effektiv smärtlindring utan biverkningar. Nya strategier för att förflytta sig blev nödvändiga. Självkänslan skadades av förändringar i kroppshållningen och utseendet. Kvinnorna kände sig också sårbara och oroliga för framtiden.

I den andra studien intervjuades 115 kvinnor boende i eget hem, 57 till 93 år, med osteoporosdiagnos; 56 hade känd fraktur [11]. Undersökningen bestod av en strukturerad intervju och en bandinspelad intervjudel med öppna frågor. Redan tidigt i förloppet, efter att osteoporos diagnostiserats, förekom ångest och oro inför framtida frakturer och deformiteter.

Patienterna med osteoporos och flera frakturer beskrev ofta depressioner, kronisk smärta i stående ställning, förändrade personrelationer, förlust av sociala roller, ökat beroende av hjälp och sorg över förändrat utseende.

Prospektiva kohortstudier

En stor prospektiv kohortstudie undersökte postmenopausala kvinnor med osteoporos och/eller minst en kotfraktur, och som rekryterades till en randomiserad kontrollerad studie med jämförelse mellan två olika doser av raloxifen och placebo under tre år [16]. Innan studien startade undersöktes deltagarna med ett sjukdomsspecifikt livskvalitetstest för osteoporospatienter, OPAQ2, där man valde de 49 frågor fördelade på fyra områden (fysisk funktionsförmåga, emotionellt status, ryggvärks- och trötthetssymtom samt social interaktion) och sex individuella frågor om allmän hälsa, global hälsorelaterad livskvalitet och boende. Redan de kvinnor som hade en enda kotfraktur skattade sämre livskvalitet i dimensionerna fysisk funktionsförmåga, symtom och global hälsorelaterad livskvalitet. Skattningen försämrades ytterligare när fler kotfrakturer förelåg. Kvinnor med tre kotfrakturer skattade sämre livskvalitet vad gäller fysisk funktionsförmåga, emotionellt status, symtom och global hälsorelaterad livskvalitet. Kotfrakturer i ländryggen ledde till sämre livskvalitet än kotfrakturer i bröstryggen. De kvinnor som fick en ny kotfraktur under studietiden (14,8 procent) försämrade sin livskvalitet mer än de övriga oberoende av om de behandlats med placebo eller läkemedel.

I den andra prospektiva kohortstudien följdes 32 patienter, medelålder 82 ± 8 år, med akut höftfraktur under tre månader från frakturtilfallet [12]. De jämfördes med en köns- och åldersmatchad kontrollgrupp, medelålder 86 ± 6 år, rekryterad från en epidemiologisk studie. Initialt, dvs inom en vecka från frakturen, och efter tre månader skattades allmän livskvalitet med SF-36 och ett sjukdomsspecifikt test, OPAQ2 (Osteoporosis Assessment Questionnaire). Tre månader efter frakturen hade patienterna signifikant lägre allmän hälsorelaterad livskvalitet i jämförelse med kontrollerna i SF-36-domänerna fysisk funktionsförmåga, vitalitet, social funktion, och i OPAQ2-domänerna fysisk funktion, social aktivitet och allmän hälsa.

Den tredje prospektiva kohortstudien omfattade 90 relativt friska äldre män och kvinnor, 66 till 92 år och med en medelålder på $80 \pm 7,3$, med akut lårbenshalsfraktur [17]. Dessa följdes i genomsnitt 17 månader

efter frakturen. Funktionsförmåga och livskvalitet skattades före frakturen ("recall") och vid tre tillfällen efter frakturen. Resultaten i livskvalitet mätt med EuroQol (EQ-5D) jämfördes med en publicerad åldersmatchad svensk referenspopulation. Höftfrakturpatienterna skilde sig inte från referensgruppen före höftfrakturen. I referensgruppen skattades EQ-5D-index till 0,74, på en skala 0–1, bland män och kvinnor i åldern 80–88 år. Patienterna skattade sin EQ-5D-index före frakturen till 0,78, fyra månader efter frakturen 0,59 och 17 månader efter frakturen 0,51. Nedgången i skattad livskvalitet var större för patienterna med ortopedkirurgiska komplikationer av frakturläkningen. EQ-5D-skattningen korrelerade till övriga funktionsmått som smärta, rörelseförmåga, självständigt ADL och eget boende.

Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med kotfraktur med kontrollpersoner

I en tvärsnittsstudie undersöktes 204 kvinnor, 55 till 75 år, med och utan kotfraktur som rekryterats via tidningsannonser [4]. Livskvaliteten skattades med SIP, ryggvärk med en analog ryggvärkskala (graderad 0–100). Dessutom skattades självkänsla (self-esteem) och egen kontroll (mastery). Cirka 30 procent av kvinnorna utan kotdeformitet hade ryggproblem. Alla kvinnor med måttlig eller svår kotdeformitet hade ryggproblem och nedsatt livskvalitet, medan kvinnor med milda eller måttliga kotdeformiteter visade obetydlig påverkan på livskvalitet. Man fann ett statistiskt samband mellan summan av antalet och graden av kotdeformiteter och graden av handikapp, medan egenkontroll och självförtroende sammanhängde med allmänt dålig hälsa.

En tvärsnittsstudie jämförde 145 kvinnor med osteoporos och kotfraktur, rekryterade från osteoporosmottagningar, med 176 kvinnor utan kotfraktur som rekryterats från befolkningsregister och via annonser [6]. Kvinnorna med kotfraktur hade $2,9 \pm 1,5$ kotfrakturer och den senaste hade inträffat för $5,1 \pm 4,8$ år sedan. De skattade sin allmänna livskvalitet med SF-36 (skala 0–100). Patienterna med kotfraktur hade signifikant lägre SF-36-skattning, 36 ± 11 mot 48 ± 9 .

En tvärsnittsstudie som omfattade 100 kvinnor med minst en kotfraktur och ryggvärk, rekryterade från en osteoporosmottagning [2]. Livskvalitet mättes med SIP och en egen sjukdomsspecifik skala och talade för

försämrad livskvalitet i domänerna smärta, rörelseförmåga, dagliga aktiviteter och emotionella problem. Korrelationen var svag mellan livskvalitetsskattningen och osteoporosgraden mätt som bentäthetsvärdet eller radiologiska kotdeformiteter.

I en stor multicenterstudie rekryterades 751 kvinnor med osteoporos med och utan kotfrakturer [10]. Patienterna med kotfraktur var något äldre, 68 år i genomsnitt i jämförelse med 66 år bland kvinnor utan kotfraktur. Livskvaliteten mättes med en generisk skala, NHP, en diagnosspecifik skala, QUALEFFO och en generisk preferensbaserad skala EQ-5D. Redan en kotfraktur försämrade livskvaliteten mätt med QUALEFFO och försämringen vidtog med ökat antal kotfrakturer. Liknande resultat sågs med de övriga två skattningsskalorna. EQ-5D sammanräknas i ett poängsystem mellan 0 (sämsta tänkbara) och 1 (bästa tänkbara livskvalitet). De 293 fraktur fria kvinnorna skattade sin livskvalitet med EQ-5D till $0,82 \pm 0,21$, medan de 130 kvinnorna som hade en kotfraktur till $0,75 \pm 0,23$ och de 30 som hade fyra kotfrakturer till $0,66 \pm 0,30$.

En tvärsnittsstudie rekryterade 214 kvinnor med och utan kotfraktur via annonser och från ett tidigare känt patientmaterial [14]. Livskvaliteten skattades med SIP. Uttalade kotfrakturer korrelerade entydigt till sämre livskvalitetsskattning.

I den enda tvärsnittsstudie som undersökte män rekryterades 63 patienter, 31 till 80 år, med osteoporos och kotfraktur, från en osteoporosmottagning [15]. Patienterna skattade försämrad allmän livskvalitet i NHP-skalan framför allt i domäner som rör energi, smärta och rörlighet jämfört med jämnåriga personer.

Tvärsnittsstudier som jämfört patienter med olika lång tid sedan senaste kotfraktur

Två studier har jämfört skattad livskvalitet olika tider efter senast kända fraktur [1,3]. Olika skattningsskalor har använts, "Patient well-being scale" respektive NHP. I en av studierna undersöktes patienter som haft den senaste frakturen för omkring tre månader sedan och i den andra studien för omkring två år sedan. I båda studierna var livskvaliteten uttryckt i smärta, fysisk rörlighet och energi sämre för de patienter med nyligen inträffade kotfrakturer.

Tvärsnittsstudie som jämfört patienter med osteoporos och kotfraktur med patienter med annan kronisk ryggvärk

I en studie rekryterades 63 kvinnor, $65 \pm 7,9$ år, från en osteoporosmottagning och jämfördes med 77 kvinnor med kronisk ryggvärk utan osteoporos, rekryterade från en ryggpoliklinik [8]. Kvinnorna med kronisk ryggvärk hade samma grad av nedsättning av livskvaliteten (mätt med en skala för allmänt välbefinnande) som osteoporospatienterna med kotfrakturer och ryggdeformiteter. Bland osteoporospatienterna korrelerade graden av ryggdeformitet till graden av nedsättning av livskvaliteten. Studien korrigerade inte för tiden som gått sedan senaste kotfrakturen inträffat.

Tvärsnittsstudie som jämfört patienter med höftfraktur med kontrollpersoner

I en studie undersöktes patienter som 6–12 månader tidigare drabbats av höftfraktur och som jämfördes med jämnåriga individer utan fraktur [7]. Höftfrakturpatienterna skattade sämre livskvalitet i alla SF-36-domäner, mest uttalat i de domäner som mätte fysisk funktionsförmåga och smärta och mindre i den domän som mätte mental hälsa.

Studier med preferensskattning

En studie presenterade preferensdata från 107 patienter med reumatoid artrit och ökad risk för osteoporos, med och utan osteoporosfrakturer [9]. Patienterna rekryterades från reumatolog- eller ortopedmottagningar. Patienterna fick skatta graden av förväntade problem vid sjukdomshändelse och bedöma hur mycket av sin livstid med hög livskvalitet de var villiga att avstå ifrån för att slippa drabbas av olika kända komplikationer till kortisonosteoporos. Patienterna skattade framtida höftfraktur med sjukhemsvård ($0,55 \pm 0,22$, på en skala 0–1), eller kotfrakturer med kronisk ryggsmärta ($0,59 \pm 0,23$) som de allvarligaste komplikationerna, medan grå starr ($0,84 \pm 0,17$) och handledsfraktur ($0,82 \pm 0,18$) bedömdes som mindre allvarliga.

I en tvärsnittsstudie jämfördes hälsoskattningar hos 382 kvinnor, 50 till 96 år, med höft och/eller kotfrakturer med jämnåriga kvinnor utan fraktur [18]. Hälsostatus bedömdes med hjälp av dels egenrapporterad fysisk funktionsförmåga och dels mentala och fysiska komponenter från

ett SF-36-test. Kvalitetsjusterade levnadsår (QUALY) baserades på varje individs skattning av övergripande "Health utility" beräknad med "time-trade-off values" (dvs hur stor förlust av livstid med god livskvalitet sjukdomshändelsen motsvarade). En QUALY graderas mellan 0 (sämsta värde), och 1 (bästa tänkbara värde). Kvinnor utan känd fraktur skattade sin QUALY till 0,91 (0,88–0,94), kvinnor med en eller flera kotfrakturer skattade QUALY till 0,82 (0,76–0,87) och kvinnor med höftfraktur till 0,63 (0,52–0,74). Bland höftfrakturpatienterna sammanhänge QUALY-värdet med både den tid som gått sedan höftfrakturen och med samtidig förekomst av kotfraktur. QUALY-förlusten hos frakturpatienterna kunde omräknas till antal förlorade levnadsdagar per år: 20–58 dagar vid kotfraktur, 23–65 dagar vid höftfraktur och 115–202 dagar vid samtidig höft- och kotfraktur.

Allmänt om felkällor vid tolkningen av studierna

Definition och gradering av kotfrakturer

I samtliga studier, utom de fenomenologiska djupintervjuerna, hade kotfrakturerna bedömts radiologiskt med olika definierade mått på höjdreduktion för diagnos och gradering av svårighetsgrad för kotfraktur. Svårighetsgraden av kotfrakturer kan därför ha bedömts olika i studierna. Frakturer ger ofta mer smärta strax efter att frakturen inträffat, medan andra problem kan dominera senare i sjukdomsförloppet. I studierna har man inte alltid rapporterat när senaste fraktur inträffat.

Selektion av patienter och kontroller

Selektionen av de patienter vars livskvalitet skattas kommer att påverka graden av funktionsnedsättning. Patienter som remitterats till universitetssjukhusens specialistmottagningar har troligen en svårare problematik än de personer som kallas från befolkningsregistret och som kanske inte har sökt hjälp för de kotfrakturer de visats ha. Patienter som rekryterats via tidningsannonser kan också ha besvär och önskemål som kan påverka skattningsresultatet.

Konklusioner

De publicerade studierna talar för att uttalade och flerfaldiga kotfrakturer försämrar livskvaliteten hos postmenopausala kvinnor. Evidensgrad 1.

Underlaget vad gäller män med kotfraktur inskränker sig till en studie men pekar i samma riktning. Evidensgrad 3.

Höftfrakturer leder till långvarigt nedsatt funktionsförmåga och livskvalitet hos en avsevärd andel av de drabbade. Evidensgrad 1.

Det är oklart om enstaka radiologiska milda/måttliga kotdeformiteter nedsätter livskvaliteten. Evidensgrad 3.

Patienter med osteoporos utan frakturer har inte nedsatt livskvalitet. Evidensgrad 3.

Inga studier har hittills undersökt livskvalitet hos patienter med sekundär osteoporos orsakad av kortison, t ex reumatiker.

Diskussion

Livskvaliteten är ett viktigare mått på välbefinnande hos patienter med osteoporos och frakturer än bentäthetsvärdet eller antalet frakturer. Graden av osteoporosjukdom korrelerar inte på ett enkelt sätt till livskvaliteten. Det är viktigt att validera skattningsmetoder för patienter med benskörhet för att kunna följa effekten av olika behandlingsinsatser. Detta är också en förutsättning för att kunna göra hälsoekonomiska beräkningar på kostnadsnyttoeffekten av olika insatser eftersom redan små förändringar i livskvaliteten ger tydliga utfall i beräkningarna.

Referenser

1. Begerow B, Pfeifer M, Pospeschill M, Scholz M, Schlotthauer T, Lazarescu A, et al. Time since vertebral fracture: an important variable concerning quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10(1):26-33.
2. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):750-6.
3. Cortet B, Houvenagel E, Puisieux F, Roches E, Garnier P, Delcambre B. Spinal curvatures and quality of life in women with vertebral fractures secondary to osteoporosis. *Spine* 1999;24(18):1921-5.
4. Ettinger B, Block JE, Smith R, Cummings SR, Harris ST, Genant HK. An examination of the association between vertebral deformities, physical disabilities and psychosocial problems. *Maturitas* 1988;10(4):283-96.
5. Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27(1):255-62.
6. Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1999;9(6):508-15.
7. Hall SE, Williams JA, Senior JA, Goldswain PR, Criddle RA. Hip fracture outcomes: quality of life and functional status in older adults living in the community. *Aust N Z J Med* 2000;30(3):327-32.
8. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12(4):663-75.
9. Merlino LA, Bagchi I, Taylor TN, Utrie P, Chrischilles E, Sumner W, 2nd, et al. Preference for fractures and other glucocorticoid-associated adverse effects among rheumatoid arthritis patients. *Med Decis Making* 2001;21(2):122-32.
10. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1384-92.
11. Paier GS. Specter of the crone: the experience of vertebral fracture. *ANS Adv Nurs Sci* 1996;18(3):27-36.
12. Randell AG, Nguyen TV, Bhalerao N, Silverman SL, Sambrook PN, Eisman JA. Deterioration in quality of life following hip fracture: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11(5):460-6.
13. Roberto KA. Stress and adaptation patterns of older osteoporotic women. *Women Health* 1988;14(3-4):105-19.
14. Ross PD, Ettinger B, Davis JW, Melton LJ, 3rd, Wasnich RD. Evaluation of adverse health outcomes associated with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1991;1(3):134-40.

15. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. The sequelae of vertebral crush fractures in men. *Osteoporos Int* 1994;4(2):89-92.
16. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2611-9.
17. Tidermark J, Zethraeus N, Svensson O, Tornkvist H, Ponzer S. Femoral neck fractures in the elderly: functional outcome and quality of life according to EuroQol. *Qual Life Res* 2002;11(5):473-81.
18. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ, 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1042-9.

14. Hälsoekonomi

Inledning

Syftet med föreliggande kapitel är dels att redovisa de totala samhälls-ekonomiska kostnaderna för osteoporos, dels att ge en översikt av hälso-ekonomiska utvärderingar inom området.

Samhällets kostnader för osteoporos innefattar kostnader för prevention/behandling av osteoporos och kostnader i samband med fraktur. De vanligaste, i huvudsak osteoporosrelaterade frakturerna, är höft-, handleds- och kotfraktur. De innebär för den drabbade ett ökat lidande och försämrad livskvalitet och vid höftfraktur en ökad mortalitetsrisk [11,22,25,37,45]. Se även Appendix 4.2. En fraktur medför ofta kostnader för både behandling och rehabilitering. I syfte att förebygga och behandla osteoporos kan såväl farmakologiska som icke farmakologiska interventioner användas. En del behandlingar har endast benspecifika effekter medan andra även har extra-skeletala effekter. Introduktionen av nya läkemedel för osteoporos kan innebära ökade kostnader för prevention och behandling.

Ekonomiska utvärderingar innebär att olika behandlingsprogram jämförs med avseende på kostnader och hälsoeffekter och avses ge underlag vid beslut om fördelning av resurser inom hälso- och sjukvården. Det finns olika typer av ekonomiska utvärderingar, som samtliga mäter kostnaderna i monetära enheter men skiljer sig åt när det gäller hur hälsoeffekterna mäts [8].

För att kunna utvärdera behandlingsprogram inom området osteoporos måste kliniska studier kompletteras med modellering [16]. Syftet med modellering är bl a att generera data som inte finns i de kliniska studierna.

Samhällets kostnader för osteoporos

Metoder för beräkning av sjukdomars samhällskostnader

Kostnader för sjukdom brukar delas in i direkta och indirekta. Kostnaderna beräknas genom att först identifiera, därefter kvantifiera och slutligen värdera dessa. Direkta kostnader utgörs av kostnader för diagnos, behandling i öppen och sluten vård och rehabilitering av en viss sjukdom, oavsett vem som svarar för behandlingen; landstingen, kommunerna, privata vårdgivare eller egenvård. Även patientens utgifter för resor till och från vårdgivare räknas hit. Indirekta kostnader uppstår som en konsekvens av sjukdom och behandling. Den indirekta kostnaden utgörs av produktionsförluster till följd av sjukfrånvaro, förtidspension eller dödsfall före pensionsåldern samt förlorad fritid. Den vanligaste metoden innebär att man värderar den tid som förlorats pga sjukdom till lönen inklusive de sociala kostnaderna.

Sjukdomars samhällskostnader kan beräknas enligt prevalens- eller incidensmetoden. Den vanligaste är prevalensmetoden, som innebär att de ekonomiska konsekvenserna beräknas under en bestämd tid vanligen ett kalenderår, för alla personer som under detta år redan har eller insjuknar i en viss sjukdom. Även kostnader för komplikationer till sjukdomen inkluderas. Incidensmetoden däremot, innebär att direkta och indirekta kostnader beräknas för en viss sjukdom och dess komplikationer enbart för dem som insjuknar under ett bestämt år, och ackumuleras för hela den tid som sjukdomen varar. Någon studie där incidensmetoden använts för osteoporos har inte återfunnits i litteraturen, utan samtliga identifierade studier bygger på prevalensmetoden.

Metod för litteratursökning

Sökning av ekonomiska studier har skett vid upprepade tillfällen i litteraturdatabaserna Medline, HEED, samt NHSEED. Sökningen avsåg att identifiera artiklar som redovisade kostnaderna för osteoporos i olika länder. Vid sökning i HEED och NHSEED har termen "osteoporos" använts (eftersom dessa databaser innehåller enbart ekonomiska studier), medan sökningar i Medline skett med termerna "osteoporosis" och "costs".

Den mest aktuella litteratursökningen genomfördes i april 2002. Efter granskning av titlar och sammanfattningar exkluderades artiklar som

bedömdes vara av ringa eller ingen relevans. Vidare har viss komplettering skett efter granskning av referenslistor i lästa artiklar samt andra källor.

Studier avseende direkta kostnader för osteoporos

Tabell 14.1 är en sammanställning av information från Tabell 14.1 (Volym 2) och avser direkta kostnader för osteoporosrelaterade frakturer från åtta länder. Av tabellen framgår att samtliga beräkningar genomförts under 1990-talet. Den angivna höftfrakturincidensen per 10 000 män och kvinnor i alla åldrar har hämtats från en studie av International Osteoporosis Foundation och avsåg inte enbart osteoporosrelaterade frakturer [36]. Incidensen varierade från 9,5–15,0 per 10 000 invånare och år. Alla studier har inkluderat höftfrakturer orsakade av osteoporos. I fem av artiklarna har även frakturer på kotor och handled inkluderats. Ytterligare några inkluderade även andra typer av frakturer. Andelen frakturer orsakade av osteoporos bedömdes av olika expertpaneler i tre studier [30,32,38]. I de övriga artiklarna framgick inte hur eller om andelen osteoporosrelaterade frakturer beräknats. Höftfrakturerna utgjorde 63–87 procent av samtliga frakturer [6,7,38]. Hur stor andel av frakturerna som beror på osteoporos är osäkert och det finns i dag inga empiriska studier som belyser detta. I en studie uppskattade en expertpanel andelen till mellan 40 och 95 procent beroende på frakturtyp, ålder och kön [34]. Av tabellen framgår vidare att det är stor variation i vilka kostnadslag som ingår i beräkningarna. På grund av skillnader i incidens, studiepopulation, frakturdiagnoser, vårdinsatser, vårdorganisation och förekomst av informell vård – är inte andelen i kolumnen till höger i tabellen helt jämförbara. I genomsnitt var dessa emellertid cirka 0,6 (0,3–0,9) procent för höftfrakturerna och 1,2 (0,7–1,9) för samtliga frakturer.

Metod och material

För att beräkna kostnader för slutna vård orsakade av osteoporosrelaterade frakturer/osteoporos utnyttjades ett särskilt material från Socialstyrelsens patientregister. Samtliga vårdtillfällen under 2001 med dessa sjukdomar som huvuddiagnos analyserades. För att kvantifiera volymerna av läkarbesök för motsvarande diagnos utnyttjades statistik från Västra Götalandsregionen för år 2002 som uppräknats till riksnivå. För att uppskatta andelen frakturer orsakade av osteoporos kombinerades diagnoskoden med en kod som anger att olyckan inträffat vid fall i samma plan.

Tabell 14.1 Direkta kostnader för osteoporosrelaterade frakturer som andel av de totala hälso- och sjukvårdskostnaderna i olika länder.

Författare [ref nr]	Land	Studieår	Population Ålder	Höftfraktur- incidens	Nedan anges vad som inkluderats	Kostnader	Höft	Andel i % av totala sjukvårdskostnaderna	Totalt
Ray NF [38]	USA	1992	m+kv>45	?	A	1,2,4	0,9	1,5	
Wiktorowicz ME [51]	Kanada	1995	m+kv>50	?	A-G	1,2,4,6,8	0,8		
Doland P [7]	England	1991	kv>50	14,4	A-F	1,2,4,6,9	0,3		
Reginster JY [39]	Belgien	1996	m+kv>60	13,1	A-E, H	1,2,6	0,7		
de Laet, [6]	Holland	1993	m+kv>50	9,5	A	1-4	0,6	0,7	
Koeck CM, [26]	Österrike	1995	m+kv>39	15,0	A-C, H	1	0,5		
Lippuner K [32]	Schweiz	1992	m+kv>39	?	A	1		1,9	
Lane A [30]	Nya Zeeland	1995	kv>60	?	A-C	1-5, 7-10	0,6	0,8	

Höftfrakturincidensen per 10 000 invånare i alla åldrar avser inte enbart osteoporosrelaterade frakturer.

Dessa uppgifter kommer från en studie av IOF (International Osteoporosis Foundation) [36].

Olika typer av frakturer: Höft=A, Kotor=B, Handled=C, Överarm=D, Båcken=E, Underben=F, Revben=G, Övrigt=H
 1=Akutsjukvård, 2=Öppen vård, 3=Läkemedel, 4=Sjukhem, 5=Privata sjukhus, 6=Rehabilitering,
 7=Hemsjukvård 8=Hemtjänst 9=Arbetsterapi, 10=Sjukgymnastik

De kommunala merkostnaderna för vårdtagare i särskilt och ordinärt boende med osteoporosrelaterade diagnoser har beräknats med utgångspunkt från en studie samt beräkningar gjorda av Svenska Kommunförbundet [47,54].

Data om läkemedelsförskrivning för åren 2001–2002 avseende läkemedel för behandling och prevention av osteoporos har hämtats från särskilda bearbetningar utförda av Statistiksektionen, Apoteket AB.

Uppgifter om sjukskrivning för osteoporos och olika typer av frakturer har hämtats från särskilda bearbetningar av underlaget till Riksförsäkringsverkets publikation Sjukfrånvarons diagnoser och avslutningsanledningar 1990 [40].

Uppgifter om förtidspensionering för osteoporos år 1996–2001 hämtades från speciella bearbetningar utförda vid Riksförsäkringsverket.

Kostnader för vårddagar vid olika kliniker samt läkarbesök baserades på Landstingsförbundets sammanställning av kostnader per intagen patient, vårddagar och läkarbesök år 1996 [28].

Vid beräkning av de indirekta kostnaderna utnyttjades särskilda bearbetningar av löner 1999 och sociala kostnader som framställdes av Enheten för nationalräkenskaper, SCB.

För jämförelser över tid av kostnader utnyttjades prisindex för löne- och prisförändringar för landstingen samt läkemedelsprisindex [29].

De olika delmaterialen sammanställdes och senast tillgängliga uppgifter utnyttjades. Alla kostnader beräknades enligt 2001 års prisnivå.

För de komponenter som inte var grundade på kompletta data skattades omfattningen av dessa och kostnaderna beräknades.

Resultat

Direkta kostnader för osteoporosfrakturer i Sverige

De direkta kostnaderna för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer omfattar i huvudsak slutet och öppen vård vid sjukhus, primärvård, kommunal service i särskilt och eget boende samt läkemedel.

Kostnader för sluten vård

Av den bearbetning som gjorts vid Epidemiologiskt centrum framgår att antalet vård dagar för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer var cirka 304 000 år 2001. Uppgifter från Landstingsförbundet visade att den genomsnittliga kostnaden per vård dag vid kirurgklinik/ortopedklinik var 5 320 kronor. Detta innebär att den totala slutenvårdskostnaden för osteoporospatienter var cirka 1,6 miljarder kronor. Tabell 14.2.

Kommunala kostnader för särskilt boende

Ädelreformen 1992 innebar att kommunerna övertog ansvaret för långvårdsinrättningarna och därmed även sjukhemmen. Beräkningarna för de kommunala kostnaderna har här grundats på en studie med 1 709 patienter med höftfrakturer där resursåtgången året före och efter frakturen jämfördes. Skillnaden i antalet dagar i särskilt boende antogs bero på höftfrakturerna. Antalet ytterligare dagar i särskilt boende har räknats upp till riksnivå och motsvarar totalt 504 000 dagar [54]. Den årliga kostnaden för särskilt boende har av Svenska Kommunförbundet beräknats till 415 300 kronor motsvarande 1 150 kronor per boendedag [47]. Patienter med höftfrakturer antas här ha högre vårdtyngd än genomsnittet och kostnaden har därför antagits till 2 000 kronor, vilket motsvarar kostnaden per vård dag vid de tidigare sjukhemmen.

Merkostnaden för patienter som drabbats av osteoporosrelaterade höftfrakturer och vårdade i särskilt boende uppgår under dessa förutsättningar till cirka 1 miljard kronor. Utan studier finns inga möjligheter att beräkna vilka merkostnader höftfrakturerna orsakat kommunerna under dessa patienters resterande livstid eftersom många patienter är multisjuka. Tabell 14.2.

Tabell 14.2 Antalet vård dagar respektive boendedagar i särskilt boende samt motsvarande kostnader för dem som drabbats av osteoporos eller osteoporosrelaterade frakturer. Kostnader i 2001 års prisnivå.

Vård dagar/ Dagar i särskilt boende	Antal	Kostnad i MKR
Kirurgi/ortopedi	304 000	1 617
Särskilt boende	504 000	1 008
Totalt	808 000	2 625

Kostnader för öppen vård

Diagnoser i öppen vård registreras inte vid alla mottagningar. I Västra Götalandsregionen med 1,5 miljoner invånare i upptagningsområdet görs detta. Alla uppgifter från denna region har här uppräknats till riksnivå. Cirka 105 000 läkarbesök gjordes av patienter äldre än 45 år med anledning av frakturer som orsakats av fall i samma plan. Av dessa läkarbesök gjordes 85 procent i den specialiserade vården. Kostnaderna per besök för de sjukhusanslutna medicinska mottagningarna är cirka 1 800 kronor medan kostnaden inom primärvården är cirka 1 000 kronor [28]. De totala kostnaderna för läkarbesök pga osteoporos och osteoporosfrakturer inom den öppna vården kan därmed beräknas till cirka 177 miljoner kronor.

Kommunala kostnader i hemtjänsten

För patienter som kommer från ordinärt boende efter en höftfraktur visade en studie att antalet hemtjänsttimmar i genomsnitt ökade med 11 timmar det första året efter höftfrakturen. Samtidigt minskade antalet timmar för patienter från särskilt boende [54]. Sammantaget betyder detta en minskning med cirka 204 000 hemtjänsttimmar per år. En genomsnittlig ökning med 11 hemtjänsttimmar antas här även gälla för patienter som kommer från det ordinära boendet med kot- handleds- och överarmsfrakturer. Detta innebär ytterligare 264 000 hemtjänsttimmar förutsatt att 50 procent av totalt 48 000 frakturer är osteoporosrelaterade [42]. Detta medför 60 000 hemtjänsttimmar netto pga de osteoporosrelaterade frakturerna. Kostnaden per hemtjänststimme uppgår enligt Svenska Kommunförbundet till 400 kronor, vilket innebär en merkostnad för hemtjänsten med 24 miljoner kronor [47]. Inga uppgifter finns om hur antalet hemtjänsttimmar förändras åren efter frakturen. Något monetärt värde har inte beräknats för den informella vården dvs de anhörigas insatser eller eventuella kostnader för bostadsanpassning, olika tekniska hjälpmedel och färdtjänst.

Kostnader för läkemedel

De läkemedel som förskrivs på indikationen osteoporos är i huvudsak kalcium och D-vitamin, medelstarkt östrogen, bisfosfonat (t ex etidronat, alendronat och risedronat) och SERM-preparatet raloxifen.

I Tabell 14.3 presenteras den årliga läkemedelskostnaden för olika huvudgrupper av osteoporosläkemedel. Kostnaden är angiven per behandlad patient och beräknad utifrån rekommenderad behandling

i FASS (AUP 2000). Den årliga läkemedelskostnaden för behandling av osteoporos varierar således mellan ungefär 500 kronor för kalcium + D-vitamin och 6 800 kronor för kombinationen kalcium + D-vitamin + bisfosfonat. I den totala behandlingskostnaden ingår förutom kostnader för läkemedel även kostnader för läkarbesök samt res- och tidskostnader för patienten.

Tabell 14.3 Årlig läkemedelskostnad per behandlad patient i olika läkemedelsgrupper.

Läkemedel eller kombinationer av läkemedel	Årlig läkemedelskostnad per behandlad patient i kronor
Kalcium + D-vitamin	500–2 700
Östrogen + Gestagen	500–2 200
Bisfosfonater	1 100–4 100
Kalcium + D-vitamin + Bisfosfonater	1 600–6 800
Raloxifen	3 500

Av Tabell 14.4 framgår att kostnaden 2002 för de läkemedel som förskrivits för prevention eller behandling av osteoporos var cirka 268 miljoner kronor enligt beräkningar av Apoteket AB. Beräkningarna har gjorts med utgångspunkt från diagnos–receptundersökningen och avser i huvudsak kostnader för kalcium, vitaminer, könshormoner, smärtstillande medel samt medel som specifikt påverkar benvävnaden (bisfosfonat och SERM/raloxifen).

Försäljningsutvecklingen av läkemedel med osteoporos som indikation under perioden 1995–2001 framgår av Appendix 4.1.

Tabell 14.4 Totala årliga kostnader för de läkemedel som förskrivs för prevention eller behandling av osteoporos för år 2001 och 2002. Kostnader i miljoner kronor.

	ATC-koder	2001	2002
Kalcium och kalcium/D-vitamin	A11C, A12A	65,2	75,5
Övriga A och D-vitaminpreparat	A11J	4,0	4,3
Östrogen och östrogen + gestagen	G03C, G03F	3,6	3,5
SERM/raloxifen	G03X	14,6	16,3
Bisfosfonat	M05B	139,6	164,3
Smärtstillande medel	N02A, N02B	3,1	3,6
Totalt		230,1	267,5

Indirekta kostnader

Den metod som här har tillämpats för beräkning av de indirekta kostnaderna innebär att produktionsförluster pga förtidspensioner, sjukbidrag och dödsfall beräknas enligt prevalensansatsen dvs för alla personer som under ett visst år redan har eller insjuknar i sjukdomen [1]. Inga produktionsförluster antas pga dödsfall i samband med höftfrakturer. Appendix 4.2.

Sjukfrånvaro

Antalet sjukskrivningsfall pga frakturer var år 1990 cirka 60 000 varav 40 procent avsåg kvinnor (senast tillgängliga uppgift) [40]. Materialet visade antalet fall och typ av fraktur fördelat på kön och ålder samt sjukfallens varaktighet. Med ledning av detta uppskattades antalet frakturer orsakade av osteoporos till 6 500. Antalet sjukskrivningsdagar kunde därmed beräknas till cirka 500 000. Detta medför en indirekt kostnad pga sjukfrånvaro av cirka 340 miljoner kronor.

Förtidspensionering

Bestående nedsättning av arbetsförmåga kan leda till förtidspensionering. Samhällskostnaden för förtidspensioneringar och sjukbidrag pga frakturer kan beräknas genom att för de prevalent fallena år 1996 omräkna dessa till heltidstjänster vilket gav cirka 3 600 heltidsekvivalenter [35,44]. Av dessa uppskattas cirka 400 vara orsakade av osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer. Cirka 90 procent drabbade kvinnor. Om det årliga produktionsbortfallet skattas enligt förvärvsinkomsten per kön och åldersklass motsvarar detta en indirekt kostnad om cirka 100 miljoner kronor.

Totala samhällsekonomiska kostnaden för osteoporos

De totala samhällsekonomiska kostnaderna för osteoporos redovisas i Tabell 14.5. De sammanlagda direkta och indirekta kostnaderna för osteoporos är cirka 3,5 miljarder kronor per år varav de direkta kostnaderna uppgår till cirka 3,1 miljarder kronor. Ett alternativt sätt att beräkna de direkta kostnader är att utnyttja en svensk studie där merkostnaden beräknats för behandling och rehabilitering av patienter under första året efter en fraktur [54]. Den totala direkta kostnaden blir på detta alternativa sätt att beräkna densamma som ovan om det antas att cirka 75 procent av frakturerna är osteoporosrelaterade.

Tabell 14.5 Samhällsekonomiska kostnader för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer för första året efter fraktur. 2001 års prisnivå. De anhörigas insatser eller eventuella kostnader för bostadsanpassning, olika tekniska hjälpmedel och färdtjänst ingår inte.

	Kostnader i miljoner kronor	Andel %
Sluten vård	1 617	
Öppen vård	177	
Läkemedel	230	
Kommunal service	1 032	
Summa direkta kostnader	3 056	87
Sjukskrivning	340	
Förtidspensionering	100	
Summa indirekta kostnader	440	13
Total samhällsekonomisk kostnad	3 496	100

En samlad bedömning av de internationella studierna i Tabell 14.1 pekar på att de direkta kostnaderna för osteoporosrelaterade frakturer var 0,7–1,9 procent av de direkta kostnaderna för sjukvården. I Sverige är motsvarande andel cirka 1,9 procent.

Ekonomiska utvärderingar inom området osteoporos

Inledning

Det finns olika typer av ekonomiska utvärderingar, som innebär att olika behandlingsprogram jämförs med avseende på kostnader och hälsoeffekter [8]. Samtliga mäter kostnaderna i monetära enheter men skiljer sig åt när det gäller hur hälsoeffekterna mäts. En *kostnadsminimeringsanalys* kan utföras om effekterna av två olika behandlingar är lika. Effekterna är dock sällan lika och då måste både kostnader och effekter av olika alternativ jämföras. I en *cost-benefitanalys* uttrycks även hälsoeffekterna i monetära termer, vilket gör det möjligt att direkt jämföra intäkter och kostnader. I en *kostnadseffektanalys* uttrycks effekterna i fysiska enheter, t ex vunna levnadsår. *Kostnadsnyttoanalys* är en speciell form av kostnadseffektanalys, där hälsoeffekterna uttrycks som vunna kvalitetsjusterade levnadsår, quality adjusted life years (QALY). Fördelen

med kostnadsnyttoanalys är att hälsoeffektmåttet inkorporerar både effekter på överlevnad och livskvalitet vilket i princip möjliggör jämförelser mellan olika patientgrupper.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp. När det anges att en viss behandlingsmetod är kostnadseffektiv gäller detta alltså alltid i relation till någon alternativ behandlingsmetod eller ingen behandling alls. Det finns ingen exakt gräns för vad som utgör en acceptabel kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Det är vanligt att man i litteraturen refererar till olika mer eller mindre väl underbyggda gränsvärden. Ofta nämns kostnadseffektkvoter på 50 000–60 000 USD motsvarande 400 000–480 000 kronor som gränsvärden [14]. En granskning av de utvärderingar som gjorts av NICE i England, pekar på att man tillämpat ett gränsvärde på cirka 30 000 £ motsvarande 390 000 kronor [37]. Försök har också gjorts att härleda gränsvärden med utgångspunkt från det värde på ett statistiskt liv som används av Vägverket i samband med beslut om väginvesteringar. I dag kan det uppskattas till 520 000 kronor per kvalitetsjusterat vunnet levnadsår [10]. För att kunna utvärdera behandlingsprogram inom området osteoporos måste kliniska studier kompletteras med modellering [16]. Syftet med modellering är bl a att generera data som inte finns i kliniska studierna (t ex överlevnad efter avslutad studie). Inom området osteoporos används vanligtvis Markov-modeller som är speciellt lämpliga vid utvärdering av interventioner, som ändrar kontinuerliga sjukdomsrisker. Dessa modeller kräver en stor mängd information om sjukdomsrisker, mortalitet, livskvalitet och kostnader [9,46].

Hälsoekonomiska studier 1996–2003

Sökmetod och avgränsning

I översikten inkluderades studier publicerade 1996–2003 som utvärderade behandlingsprogram för osteoporos. Endast studier som mäter hälsoeffekterna i levnadsår eller kvalitetsjusterade levnadsår inkluderades. Studier som endast definierade hälsoeffekter som reduktion av antalet frakturer exkluderades. Sökningen genomfördes januari 2003 i databaserna HEED och NHSEED. Följande sökord användes: ”osteoporosis” i kombination med ”cost”, ”effectiveness” och ”utility”. En sammanfattning av samtliga 15 studier som bedömdes relevanta (t ex arbetsrapporter) och

motsvarade uppställda kriterier presenteras nedan och i Tabell 14.2 (Volym 2). För en mer detaljerad genomgång av studier som utvärderar östrogenbehandling hänvisas läsaren till SBU-rapporten ”Behandling med östrogen” från 2002 [41].

Studier publicerade under perioden 1996–2003 analyserar i ökad utsträckning benspecifika behandlingar som endast påverkar frakturrisken. Samtliga studier använder en modell som verktyg för den hälsoekonomiska beräkningen. I de modeller som studerar effekten av benspecifika behandlingar inkluderas alltid höftfraktur och i en del fall även kot- och handledsfraktur som hälsotillstånd. Gemensamt för samtliga studier är att de modeller som används kräver stora mängder data om dödlighet, livskvalitet, risker, kostnader samt behandlingseffekter. Uppgifter om behandlingseffekter grundas i bästa fall på randomiserade kliniska studier men även på studier med lägre vetenskaplig bevisnivå. Kostnader studeras vanligtvis ur ett sjukhusperspektiv, men ett samhällsligt perspektiv har blivit allt vanligare. Flertalet studier tar hänsyn till behandlingsprogrammets inverkan på livskvaliteten, vanligtvis baserat på antaganden och sällan på empiriska studier.

Resultat

Den följande redovisningen av hälsoekonomiska studier under perioden 1996–2003 bygger alla på modellstudier av olika behandlingar.

En hypotetisk modell för beräkning av kostnadseffektiviteten för osteoporosbehandling i olika riskgrupper presenterades 1998 [20]. Modellen inkluderar höftfraktur och baserades på en tidigare beskriven modell [19]. Den årliga behandlingskosten antogs uppgå till 2 000–5 000 kronor vilket ungefär motsvarar kostnaden för östrogen- respektive bisfosfonatbehandling. En femårig behandling som årligen kostar 5 000 kronor och som reducerar frakturrisken med 50 procent (effekten antas försvinna 5 år efter avslutad behandling) resulterade i en kostnad per vunnen QALY som varierade mellan 4 400 för 80-åriga kvinnor och 21 miljoner kronor för 50-åriga kvinnor. Behandling av en 80-årig kvinna bedöms som kostnadseffektiv. Även behandling av en 70-årig kvinna med dubblerad frakturrisks bedömdes vara kostnadseffektiv. Med en årlig kostnad på 2 000 kronor blev även behandling av en 60-årig kvinna med dubblerad frakturrisks

kostnadseffektiv. Det bör påpekas att en dubblerad frakturrisik motsvarar en sänkning av bentätheten med cirka 20 procent vilket är ett relativt lindrigt tillstånd. Däremot bedömdes sannolikheten som låg för att behandling av 50-åriga kvinnor skulle vara kostnadseffektiv. Känslighetsanalysen visade att kostnadseffektiviteten avsevärt försämrades om behandlingen antas reducera frakturrisiken endast under behandlingstiden.

I en studie från 1999 utvärderades en hypotetisk 5-årig behandling som minskade höftfrakturrisiken med 50 procent under behandlingen för att sedan återgå till normal risk efter ytterligare 5 år. Behandlingen jämfördes med att inte behandla alls och definierades som kostnadseffektiv om kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår understeg 30 000 USD motsvarande 240 000 kronor [21]. Studien baserades på en modell som finns beskriven i en forskningsrapport från 1998 [55]. Beräkningar gjordes för 50-, 60-, 70- samt 80-åriga kvinnor med normal och en dubblerad frakturrisik. Studien visade att kostnadseffektiviteterna var rimliga för 70- och 80-åriga kvinnor med dubblerad frakturrisik. Resultaten är känsliga för vilka antaganden som görs om effekten efter avslutad behandling.

Ytterligare en applikation av ovan nämnda modell återfinns i en studie från 2001 [23,55]. Syftet med studien var att analysera huruvida primärprevention av en allmän population med genomsnittlig frakturrisik var kostnadseffektiv. Endast direkta kostnader togs med i analysen. En behandling antogs vara kostnadseffektiv om kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår understeg 20 000–30 000 USD motsvarande 160 000–240 000 kronor. En 5-årig intervention antogs minska höftfrakturrisiken med 35 procent under pågående behandling för att successivt återgå till normal efter ytterligare 5 år. Kostnadseffektiviteten var beroende på vid vilken ålder behandlingen sattes in och av interventionskostnaderna.

I en annan studie användes återigen modellen från 1998 [24,55]. Studien syftade till att beräkna vid vilka frakturrisiker som en osteoporosbehandling var kostnadseffektiv. Studien försökte även inkludera effekten av övriga frakturer som t ex handleds- och kotfraktur. En behandling bedömdes som kostnadseffektiv om kostnaden per vunnen QALY understeg 60 000 USD motsvarande 480 000 kronor. Analysen inklu-

derade direkta kostnader och kostnader i vunna levnadsår men exkluderade indirekta kostnader. I basfallet utvärderades en behandling som minskade frakturrisken med 35 procent vilket ungefärligen motsvarar riskreduktion med kalcium och D-vitamin. I en känslighetsanalys antogs riskreduktionen uppgå till 20 procent respektive 50 procent. Resultaten visade att behandling av kvinnor över 64 år med genomsnittlig frakturrisik är kostnadseffektiv. Författarna konkluderar att inklusion av samtliga frakturer har en stor effekt på resultaten.

Hormonbehandling

I Tabell 14.2 (Volym 2) redovisas 4 studier som explicit belyser kostnadseffektiviteten av östrogenbehandling [5,55,56,57]. Dessa studier är baserade på antagandet att östrogenbehandling har effekt för att förebygga osteoporos/fraktur men har ingen till måttlig effekt på risken för bröstcancer. Risken för hjärt-kärlsjukdom antas antingen minska [5,55,56,56] eller vara oförändrad [5,57]. Nya data från två kontrollerade studier, en sekundärpreventiv och en primärpreventiv, visade att hormonbehandling visserligen har en frakturskyddande effekt men att man inte fick någon reduktion av hjärt-kärlsjukligheten. Dessutom ökade insjuknandet i bröstcancer signifikant [15,50].

De tänkbara ekonomiska konsekvenserna studerades för tibolonbehandling av postmenopausala kvinnor med förhöjd frakturrisk jämfört med ingen behandling [52]. Som utgångspunkt för analysen användes studier som visade att tibolon påverkade bentätheten samt studier som visade att ökad bentäthet minskar frakturrisken. Det bör emellertid noteras att det i dag inte finns någon klinisk studie som visar att tibolonbehandling minskar risken för fraktur. En hypotetisk population bestående av 53-åriga friska kvinnor utan osteoporosrelaterade frakturer följs under 25 år med avseende på kostnader och hälsoeffekter. Modellen inkluderar höftleds-, kot- och handledsfraktur. Interventionen modellerades genom att anta att behandlingen påverkar bentätheten och därmed frakturrisken. Kvinnorna behandlades under 5 år. Analysen utgick från ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Författarnas slutsatser var att en 5-årig tibolonbehandling av 53-åriga postmenopausala kvinnor med osteopeni eller osteoporos jämfört med ingen behandling var kostnadseffektiv.

I en annan hypotetisk studie beräknades kalcitoninbehandlingens kostnadseffektivitet [4]. Behandlingen jämfördes med ingen behandling, alendronat och etidronat. Beräkningarna baserades på en Markovmodell och avsåg Kanada. Modellen inkluderade höft-, kot- och handledsfraktur. Respektive behandlingseffekt på risken för fraktur baserades på en metaanalys. I basfallet studerades en 65-årig kvinna med tidigare fraktur, men även kvinnor i åldrarna 60, 70, 75 studerades i en känslighetsanalys. Endast direkta kostnader inkluderades. Kostnaden per vunnen QALY varierade mellan 18 300–141 300 kanadensiska dollar (1998) motsvarande cirka 110 000–850 000 kronor. Slutsatsen var att behandling med nasalt kalcitonin kan vara kostnadseffektiv jämfört med ingen behandling eller behandling med etidronat. Det är emellertid oklart om behandlingen är kostnadseffektiv när den jämförs med alendronat.

Kalcium och D-vitaminbehandling

Kalciums och D-vitamins kostnadseffektivitet vid behandling av postmenopausala äldre kvinnor beräknades i en studie [53]. Analysen baserades på en Markovmodell som inkluderade höftfraktur som sjukdomstillstånd. Resultatet vid 27 procents riskreduktion och 1 000 kronor i årlig behandlingkostnad blev att de totala kostnaderna minskade samtidigt som hälsan förbättrades. Konklusionen var att livslång behandling av äldre kvinnor var kostnadseffektiv.

Bisfosfonatbehandling

I en norsk studie beräknades alendronatsbehandlingens kostnadseffektivitet jämfört med ingen behandling [27]. Beräkningarna avsåg norska förhållanden och baserades på en Markovmodell utvecklad i Sverige 1993 [18,19]. Höft-, handleds- och kotfraktur inkluderades i analysen. En femårig behandling antogs minska frakturnrisken med 45 procent under behandlingsperioden för att sedan klinga av under en 10-års period efter avslutad behandling. Kostnaden per vunnen QALY uppskattades till mellan 147 000–528 000 norska kronor (1994). Författarna bedömde att alendronatbehandling var kostnadseffektiv för kvinnor med hög frakturnrisk.

En studie från 2003 utvärderade alendronats effekt på behandling av svenska kvinnor [17]. Den hälsoekonomiska beräkningen baserades på en Markovmodell med analysmöjligheter för höft-, handleds- och

kotfraktur. I basanalysen studerades en femårig behandling av 71-åriga kvinnor med låg bentäthet och tidigare kotfraktur. Studien inkluderade direkta kostnader i samband med frakturbehandling samt en årlig interventionskostnad uppgående till 5 700 kronor. En behandling definierades som kostnadseffektiv om kostnaden per vunnen QALY understeg 200 000 kronor. Behandlingen antogs minska risken för höftfraktur med 51 procent, handledsfraktur med 48 procent, och kotfraktur med 55 procent, baserat på en studie från 1996 [2]. Risken antogs efter avslutad behandling återgå till genomsnittlig risk efter ytterligare fem år. Kostnaden per vunnen QALY uppgick till 76 000 kronor. Författarna konkluderar att alendronatbehandling var kostnadseffektiv för denna patientgrupp.

I en svensk studie från 2003 analyserades huruvida risedronatbehandling var kostnadseffektiv [3]. Beräkningen baserades på en Markovmodell [49]. Modellen inkluderade höft-, handleds- och kotfraktur. Behandlingen definierades som kostnadseffektiv om kostnaden per vunnen QALY understeg 520 000 kronor. Detta värde beräknades genom att utgå från Vägverkets värdering av ett statistiskt liv. Effekten av behandlingen baserades på en klinisk studie [33]. I grundanalysen antogs höftfrakturrisken minska med 40 procent för att sedan återgå till genomsnittlig frakturrisik tre år efter avslutad behandling. Resultaten visade att en 3-årig behandling av en 74-årig kvinna med osteoporos utan tidigare fraktur medförde en kostnad per vunnen QALY på 280 000 kronor. För kvinnor med osteoporos och tidigare kotfraktur uppgick motsvarande värde till 20 000 kronor. Författarna bedömer att sannolikheten är relativt stor för att risedronatbehandling av 74-åriga kvinnor med osteoporos men utan tidigare fraktur är kostnadseffektiv. För kvinnor med osteoporos och tidigare fraktur bedömdes sannolikheten som stor för att den studerade behandlingen var kostnadseffektiv.

Höftskydd

Ytterligare en hypotetisk modell konstruerades för beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av höftskydd i en äldre befolkning [43]. Två hypotetiska kohorter bestående av 500 000 65-åriga kvinnor och män med och utan höftskydd analyserades. Kohorten följdes tills alla var avlidna eller uppnått 100 års ålder. Analysen utgick i basfallet från

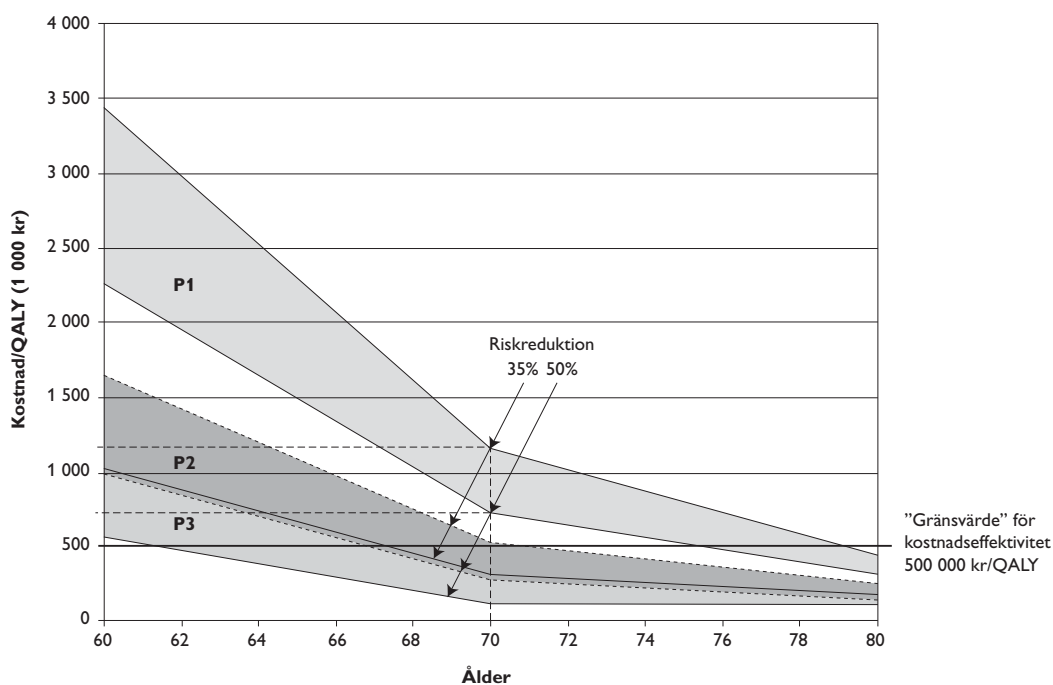
100 procents följsamhet och en minskning av höftfrakturerna med 56 procent [31]. Slutsatsen blev att användande av höftskydd hos kvinnor som är äldre än 65 år var kostnadseffektivt. Höftskydd för män förmodas inte vara lika fördelaktigt vilket beror på att höftfrakturrisken är lägre hos män samt att männen antas uppleva ett större obehag av höftskyddet. Resultaten beror således framför allt på vilka antaganden som görs beträffande livskvalitetsförlust till följd av de besvär som höftskydden kan åsamka.

Är det kostnadseffektivt att behandla osteoporos? – en känslighetsanalys

I syfte att utifrån ett samhällsperspektiv illustrera hur osteoporos-behandlingens kostnadseffektivitet kan variera beroende på egenskaper hos den behandlade gruppen används en datormodell som finns beskriven tidigare [55,57]. Modellen inkluderar risker att drabbas av höftfraktur, kranskärslssjukdom och bröstcancer. Modellen tillämpar kliniska, epidemiologiska och ekonomiska data från olika källor [57]. Kostnaderna anges i 2001 års priser och diskonteras med 3 procents ränta. Kostnaderna har beräknats för tolv olika grupper definierade utifrån ålder och olika risknivåer för höftfrakturer. I basfallet utvärderades en 5-årig intervention som kostar 5 000 kronor per år och som omedelbart antas minska risken för fraktur med 35 procent. Efter avslutad behandling antas frakturrisken kontinuerligt återgå till den ”normala” under ytterligare en 5-årsperiod. För att illustrera vilka faktorer som kan vara betydelsefulla för kostnadseffektiviteten för de grupper som studerades genomfördes en känslighetsanalys. En behandling definierades som kostnadseffektiv om kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår dvs QALY inte översteg 500 000 kronor.

Av Tabell 14.6 framgår att kostnaden per QALY minskar med stigande ålder. Detta förklaras av att frakturrisken ökar kraftigt med åldern, vilket betyder att en given riskreduktion medför att fler frakturer kommer att undvikas. En behandling som ges utifrån de förutsättningar som anges ovan är kostnadseffektiv för 80-åriga kvinnor men även för 70-åriga kvinnor med en trefaldigt förhöjd frakturrisik. Känslighetsanalysen i tabellen visar hur resultaten påverkas av förändringar i förutsättningarna. Av tabellen framgår exempelvis att en 5-årig behandling av en 60-årig

kvinnor med tvåfaldigt förhöjd frakturrisik – i förhållande till populationens genomsnittsrisk – innebär en kostnad av 1 640 000 kronor per vunnen QALY. Om däremot effekten antas försvinna omedelbart efter avslutad behandling blir kostnaden per vunnen QALY i stället 2 570 000 kronor. Känslighetsanalysen visar också att kostnaden per vunnen QALY minskar om handleds- och kotfrakturer inkluderas i modellen. I detta fall kommer en behandling att vara kostnadseffektiv även för 70-åriga kvinnor med tvåfaldigt förhöjd frakturrisik. En liten biverkning – en minskning i livskvaliteten med 1 procentenhet – medför i en majoritet av patientgrupperna ett sämre hälsoutfall samtidigt som kostnaderna ökar. Å andra sidan kommer en marginell positiv effekt av behandlingen att kraftigt minska kostnaden per QALY. Om behandlingen antas öka bröstcancerrisken kommer kostnaden att stiga i de flesta patientgrupperna.



Figur 14.1 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för kvinnor i olika riskgrupper med olika antaganden om höftfrakturrisikreduktion.

Figuren illustrerar tre olika ålders- och könsstandardiserade populationer med olika risk att få höftfraktur här betecknade ”P1”, ”P2”, ”P3”. P1 har samma risk som den genomsnittliga populationen för höftfraktur, medan P2 antas ha fördubblad och P3 trefaldigad risk. Behandlingen antas medföra att risken för höftfraktur minskar med 35–50 procent för respektive population. Dessa intervall har skuggmarkerats i figuren. Övriga antaganden är lika som basfallet i Tabell 14.6.

I figuren har ett exempel markerats med en streckad linje med utgångspunkt från en 70-årig kvinna i P1. Av figuren framgår att kostnaden per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår blir cirka 1,2 miljoner kronor om behandlingen innebär att risken för fraktur minskar med 35 procent. Om risken däremot minskar med 50 procent blir kostnaden 0,7 miljoner kronor. I exemplet kommer behandling av kvinnor med två- och trefaldigt förhöjd risk (P2 och P3) att vara kostnadseffektiva vid denna ålder om risken minskar med 50 procent. Linjen vid 500 000 kronor per QALY markerar ”gränsvärdet” för kostnadseffektivitet. Av figuren framgår således att ålder och storleken på riskreduktionen är betydelsefulla faktorer för storleken på kostnadseffektkvoterna och att kostnaden per QALY minskar vid ökad frakturrisik.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för några utvalda behandlingar

I Tabell 14.7 nedan beräknas kostnaden per vunnen QALY för några utvalda behandlingar och patientgrupper för vilka det finns ett relativt väl underbyggt medicinskt underlag. Behandlingen antas pågå i fem år och avser behandling av kvinnor med dubblerad risk för fraktur. De årliga behandlingarkostnaderna inkluderar både läkemedel och eventuella sjukhusbesök. Under givna förutsättningar är samtliga behandlingar kostnadseffektiva, utom östrogenbehandling och höftskydd för 70-åringar.

Tabell 14.6 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i 1 000-tals kronor för en 5-årig (hypotetisk) frakturbehandling av kvinnor från eget boende, med möjliga extra-skeletala effekter. I basfallet antas att höftfrakturrisken minskar med 35 procent under behandlingen och att effekten avklingar under 5 år efter avslutad behandling. Den årliga behandlingsekostnaden antas uppgå till 5 000 kronor. Siffror i fet stil anger att behandlingen är kostnadseffektiv jämfört med ingen behandling.

Ålder	50			60			70			80		
Risikotaganden jämfört med populationen Modeller	R=1	R=2	R=3	R=1	R=2	R=3	R=1	R=2	R=3	R=1	R=2	R=3
Basfall:												
Behandlingskostnad 5 000 kronor, 35% höftfrakturreduktion, effekten avklingar i 5 år efter avslutad behandling	9 870	4 930	3 250	3 430	1 640	1 020	1 150	520	300	440	240	170
Känslighetsanalyser vid olika: effekter av läkemedel												
– 50% höftfrakturreduktion	6 750	3 290	2 110	2 260	1 000	560	720	280	110	300	150	100
– 20% höftfrakturreduktion	17 660	9 020	6 100	6 360	3 240	2 170	2 210	1 140	770	800	450	330
– även 35% reduktion av kot- och handfrakturer	6 470	3 140	2 010	2 520	1 150	680	890	380	190	390	200	130
längd på kvarstående effekt												
– effekten avklingar omedelbart	13 010	6 560	4 370	5 180	2 570	1 670	1 900	930	600	590	320	220
– effekten avklingar i 10 år	6 680	3 280	2 120	2 260	1 030	600	730	310	160	360	200	140
mortalitet												
– ingen förhöjd mortalitet efter höftfraktur	15 860	7 890	5 220	6 200	2 970	1 890	2 760	1 180	660	820	80	Beh
påverkan på bröstcancer												
– minskad risk för bröstcancer med 35%	970	870	790	930	710	560	730	440	300	420	250	180
– ökad risk för bröstcancer med 35%	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	7 260	760	310	480	220	150

<i>påverkan på livskvalitet</i>												
– ökning i livskvalitet med 1 procentenhet	450	410	380	390	310	250	300	200	130	220	150	110
– minskning i livskvalitet med 1 procentenhet	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	Ej beh	10 630	550	300
<i>årlig behandlingskostnad</i>												
– behandlingskostnad 3 000 kronor	5 710	2 740	1 730	1 870	790	400	580	190	50	250	120	80
– behandlingskostnad 7 000 kronor	14 020	7 110	4 770	4 990	2 490	1 630	1 710	850	550	630	350	250

R=1 avser en population med en genomsnittlig frakturrisik, R=2 avser en population med dubblerad frakturrisik, R=3 avser en population med trefaldig frakturrisik

Tabell 14.7 Kostnadseffektkvoter i kronor för 5-åriga preventiva behandlingar av kvinnor med en dubblerad risk för fraktur där effekten vid läkemedelsbehandling antas återgå till normal 5 år efter avslutad behandling.

Behandling/ Jämförelse- alternativ	Ålder vid påbörjad behand- ling	Boende- form	Årlig behand- lings- kostnad	Riskreduktion för höftfraktur i procent	Kostnad per vunnet kvalitets- justerat levnadsår
D-vitamin-kalcium/ Ingen behandling	70	Eget	1 000	27	Behandling medför att hälsoeffekterna ökar samtidigt som kostna- derna minskar
Bisfosfonater/ D-vitamin-kalcium					
– risedronat	74	Eget	5 700	40	210 000
– alendronat	71	Eget	5 700	50	250 000
Höftskydd/ D-vitamin-kalcium					
	70	Särskilt	2 400	50	550 000
	80	Särskilt	2 400	50	390 000
Östrogen/ Ingen behandling*					
	50	Eget	3 000	50	1 760 000
	55	Eget	3 000	50	1 210 000

* Kvinnorna har inga klimakteriesymtom. Ingen ökad bröstcancerrisk antas.

Diskussion

Samhällets kostnader i samband med osteoporos innefattar kostnader för prevention och behandling av osteoporos samt kostnader för prevention och behandling av frakturer. De årliga direkta och indirekta kostnaderna i Sverige för behandling och rehabilitering av kot-, höft- och handledsfrakturer uppgår till cirka 3,5 miljarder kronor, varav de direkta kostnaderna utgör 3,1 miljarder kronor. De direkta kostnaderna kan jämföras med motsvarande kostnader för behandling av patienter med multipel skleros och diabetes som beräknas till cirka 3 respektive 4 miljarder kronor [12,13].

Gemensamt för alla redovisade utvärderingsstudier är att modeller använts som verktyg för att beräkna olika behandlingars kostnadseffektivitet. Modellerna integrerar kliniska, epidemiologiska och ekonomiska

data och strävar efter att spegla aktuellt kunskapsläge. I takt med att ny kunskap formas modifieras modellerna i syfte att spegla aktuell evidens inom området. Studierna har nyttjat någon form av Markovmodell som är speciellt lämpad vid utvärderingar av behandlingar som påverkar risker under långa tidsperioder. Modellerna kräver dock stora mängder data rörande kostnader, livskvalitet, mortalitet och sjukdomsrisker.

I de flesta studier har konstaterats att hormonbehandlingens kostnads-effektivitet bestäms av flera faktorer t ex livmoderstatus, ålder, bentäthet, förekomst av klimakteriesymtom och antagna riskreduktioner. Hormonbehandlingens kostnadseffektivitet är framför allt känslig för antaganden om riskreduktion för kranskärslsjukdom. Två kontrollerade studier, en sekundärpreventiv och en primärpreventiv, visade att kombinationsbehandling med konjugerat östrogen och gestagen dels inte gav någon reducerad hjärt-kärlsjuklighet dels ökade insjuknande i bröstcancer [15,50]. Detta innebär att tidigare hälsoekonomiska studier, vilka baseras på att risken för hjärt-kärlsjukdom reduceras, kommer att underskatta kostnaden per vunnen QALY. Eftersom hormonbehandling förbättrar livskvaliteten (t ex vid reduktion av klimakteriebesvär) kommer kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår att minska avsevärt. När man dessutom noterar att kostnaderna för östrogenbehandling är relativt låg betyder det att östrogenbehandling av kvinnor med klimakteriesymtom (behandlingstid cirka 5 år) med stor sannolikhet är kostnadseffektiv även oberoende av frakturskyddet. Kostnadseffektberäkningarna är baserade på många osäkra antaganden och det finns ett behov av fler kliniska kontrollerade studier som belyser behandlingens långtidseffekter samt eventuella risker för hjärt-kärlsjuklighet och bröstcancer både under och efter avslutad behandling.

De studier som analyserat frakturspecifika behandlingar visar att kostnads-effektiviteten beror på vilken riskgrupp som studeras. Sannolikheten är stor att behandling av äldre kvinnor med osteoporos är kostnadseffektiv. Resultaten är känsliga för vilka antaganden som görs beträffande riskreduktioner under och efter avslutad behandling. Dessa studier saknas dag.

Slutligen kan det konstateras att behovet är stort av ytterligare studier som belyser både hälsoekonomiska och kliniska aspekter på osteoporos. Den hälsoekonomiska utvärderingen ska utöver ökade läkemedelskostnader även beakta positiva konsekvenser av behandlingen såsom förbättrad

hälsa och eventuella kostnadsbesparingar i och utanför sjukvården. Den hälsoekonomiska analysen kräver väl dokumenterade data både avseende hälsoeffekter och kostnader. I framtiden krävs ytterligare empiriska studier som analyserar kostnader och livskvalitet i samband med kot-, handleds- och övriga frakturer som överarmsfraktur. Vidare är det motiverat att studera hur frakturrisken påverkas under och även efter avslutad behandling.

Konklusioner

Osteoporosbehandling påverkar sjukdomsrisker under långa tidsperioder, vilket motiverar användning av modeller som integrerar kliniska, epidemiologiska och ekonomiska data.

Modellering är nödvändigt inom detta område och bör ses som ett komplement till befintlig klinisk information. Modellen bör vara konstruerad på ett sådant sätt att kostnadseffektiviteten kan beräknas i olika riskgrupper (t ex beroende på ålder och bentäthet) och utifrån olika antaganden om behandlingens effekter. De granskade studierna kombinerar data från olika källor. Resultaten och säkerheten i slutsatserna beror på kvaliteten i de data som analysen baseras på. Osäkerhet i studierna vad gäller kostnader och effekter gör att slutsatserna angående olika behandlingars kostnadseffektivitet bör tolkas med försiktighet.

Östrogen

För att kunna dra slutsatser om hormonbehandlingens kostnadseffektivitet för att förebygga osteoporos och frakturer krävs fler studier som belyser kostnader och effekter i framför allt äldre åldersgrupper.

Bisfosfonater

Kliniska studier har visat på att bisfosfonater har en frakturskyddande effekt bland äldre osteoporotiska kvinnor. Hälsoekonomiska studier pekar mot att bisfosfonatbehandling av äldre kvinnor med en ökad frakturrisik är kostnadseffektiv. För att kunna bedöma detta med större säkerhet krävs fler studier som analyserar effekten av behandling på frakturrisiken i dessa patientgrupper under och även efter avslutad behandling.

Kalcium/D-vitamin

Studier av kalcium/vitamin D behandling har visat på frakturreduktion hos äldre osteoporotiska kvinnor. Eftersom kostnaden för behandling är måttlig är det troligt att behandling av äldre kvinnor med kalcium/vitamin D är kostnadseffektiv.

Höftskydd

Studier av höftskydd indikerar att det finns en frakturskyddande effekt i vissa selekterade äldre patientgrupper i särskilt boende med hög risk för fraktur. För att bedöma höftskyddens kostnadseffektivitet krävs det fler studier som belyser kostnader och effekter av denna intervention i olika åldrar och i olika boendeformer.

Referenser

1. Björn Lindgren. Costs of illness in Sweden. Lund 1982.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
3. Borgström F, Zethraeus N, Ekonomisk utvärdering baserad på klinisk studie av risedronat. *Läkartidningen* 2003;100:36-40.
4. Coyle D, Cranney A, Lee KM, Welch V, Tugwell P. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(5 Pt 2):565-75.
5. Daly E, Vessey MP, Barlow D et al. Hormone replacement therapy in a risk-benefit perspective. *Maturitas* 1996;23:247-259.
6. de Laet CE, van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: the Rotterdam study. *Osteoporos Int* 1999;10(1):66-72.
7. Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8(6):611-7.
8. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford Medical Publications. 1997.
9. EFI:s Årsbok 2001. Läkemedel: kostnad eller resurs för sjukvården? EFI, Stockholm.
10. Ekman M. *Studies in health economics. Modelling and data analysis of costs and survival*. Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy, Ph.D. Stockholm School of Economics 2002.
11. Fisher ES, Baron JA, Malenka DJ, Barrett JA, Kniffin WD, Whaley FS, Bubolz TA. Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology*. 1991 Mar;2(2):116-22.
12. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis – A cross-sectional study in Sweden. *European Journal of Neurology* 2001a;8:27-35.
13. Henriksson F, Agardh C-D, Berne C et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *Journal of Internal Medicine* 2001b;248:387-396.
14. Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: In search of a standard. *Med Decis Making* 2000;20:332-342.
15. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605-13.
16. Johannesson M, Jönsson B. Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy* 1993; 24: 103-124.
17. Johnell O, Jönsson B, Jönsson L, Black D. Cost effectiveness of Fosamax,

- (Alendronate) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures. *Pharmacoeconomics* 2003;21:305-14.
18. Jönsson B, Hedbrant J, Johnell O. A Computer Simulation Model to Analyse the Cost-effectiveness of Fracture Prevention of Osteoporosis. EFI Research paper Nr 6525, 1993.
 19. Jönsson B, Christiansen C, Johnell O et al. The cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995;5:136-142.
 20. Jönsson B. Targeting high risk populations. *Osteoporosis Int* 1998;Supplement: 13-16.
 21. Jönsson B, Kanis J, Dawson A et al. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporosis Int* 1999;10:193-199.
 22. Kado DM, Browner WS, Palermo L et al. Vertebral fractures and mortality in older women. A prospective study. *Arch intern med* 1999; 159: 1215-1220.
 23. Kanis JA, Dawson A, Oden A et al. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporosis Int* 2001;12: 356-361.
 24. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* 2002; 31: 26-31.
 25. Kenzora JE, McCarthy RE, Lowell JD et al. Hip fracture mortality. Relation to age, treatment, preoperative illness, and complications. *Clinical orthopaedics and related research*. 1984; 186: 45-56
 26. Koeck CM, Schwappach DL, Niemann FM, Strassmann TJ, Ebner H, Klaushofer K. Incidence and costs of osteoporosis-associated hip fractures in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113(10):371-7.
 27. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I. [Use of alendronate in osteoporosis is it cost-effective?] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1997 Aug 10;117(18):2619-22.
 28. Landstingsförbundet. Kostnader per vård dag, intagen och läkarbesök mm 1996. 1999 Landstingsförbundet.
 29. Landstingsförbundet. Statistisk årsbok för landsting 2001. 2002 Landstingsförbundet.
 30. Lane A. Direct costs of osteoporosis for New Zealand Women. *Pharmacoeconomics* 1996;9(3):231-245.
 31. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet*. 1993;341:11-13.
 32. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporosis Int* 1997;7:414-425.
 33. McClung et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
 34. Melton et al. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the national osteoporosis foundation. *Journal of bone and mineral research* 1997;12: 16-23.
 35. Nybeviljade förtidspensioner 1998. Riksförsäkringsverket informerar

- Stockholm 1999; Statistikinformation IS-1999:003(RFV).
36. Osteoporosis in the European Commonity: A call to action: International Osteoporosis Foudation; 1998.
37. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ*. 2001 Dec 1;323(7324):1300-3. Review
38. Ray NE, Chan JK, Thamer M, Melton LJ, 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):24-35.
39. Reginster JY, Gillet P, Ben Sedrine W, Brands G, Ethgen O, de Froidmont C, et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years of age in Belgium. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):507-14.
40. Riksförsäkringsverket. Sjukfrånvarons diagnoser och avslutningsanledningar 1990. Stockholm 1996; RFV redovisar 1996:3(RFV).
41. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Behandling med östrogen. Rapport nr 159, 2002, Stockholm.
42. SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mätning av bentäthet. Rapport nr 127, 1995, Stockholm.
43. Segui-Gomez M, Keuffel E, Frick KD. Cost and effectiveness of hip protectors among the elderly. *International Journal of Technology in Health Care* 2002;18:55-66.
44. Sjukdomar som orsakat pensionering bland förtidspensionärer i december 1991. Riksförsäkringsverket informerar Stockholm 1995; Statistisk rapport IS-R 1995:2(RFV).
45. Socialstyrelsen. Dödsorsaker 1998. Stockholm 2000.
46. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making. *Medical Decision Making* 1993;13:322-338.
47. Svenska Kommunförbundet. Aktuellt om äldreomsorgen september 2002. Stockholm 2002.
48. Tidermark J, Zethraeus N, Svensson O, Tornkvist H, Ponzer S. Femoral neck fractures in the elderly: functional outcome and quality of life according to EuroQol. *Qual Life Res*. 2002 Aug;11(5):473-81.
49. Tosteson ANA, Jönsson B, Grima DT et al. Challenges for Model-Based Economic Evaluations of Postmenopausal Osteoporosis Interventions. *Osteoporos Int* 2001;12:849-857.
50. WHI (Women's Health Initiative). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
51. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001;12(4):271-8.
52. Willis M, Ödegaard K, Persson U, et al. A cost-effectiveness model of Tibolone as treatment for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal

- women. *Clinical Pharmacoeconomics* 2001;21:115-127.
53. Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fractures in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002 Fall;18(4):791-807.
54. Zethraeus N, Strömberg L, Jönsson B, Svensson O, Öhlén G. The cost of a hip fracture. Estimates for 1,709 patients in Sweden. *Acta Orthopedic Scandinavica* 1997;68:13-17.
55. Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B. A computer model to analyse the cost effectiveness of hormone replacement therapy. *EFI Research Paper No 6578* January 1998.
56. Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B et al. A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999; 15: 352-365.
57. Zethraeus N, Lindgren P, Johnell O, et al. A computer model to analyse the cost-effectiveness of hormone replacement therapy – a revised version. *SSE/EFI Working Paper Series in Economics and Finance*, at the Stockholm School of Economics, 2000, Working paper No. 368.

15. Etiska och sociala aspekter

Respekteras etiska principer och prioriteringsregler inom osteoporosvården?

Den medicinska etiken behandlar aspekter på prevention, diagnostik, behandling och omvårdnad samt forskning inom hälso- och sjukvården. Etiken kan inte lösa alla konflikter men en etisk analys kan ge vägledning till ett reflekterat handlande.

Fyra etiska principer med förankring i västerländsk moralfilosofi gäller inom alla områden av hälso- och sjukvården. Dessa är: *att göra gott, att inte skada*, respekten för autonomi – *autonomiprincipen* samt att vara rättvis – *rättvisprincipen* [2].

Dessa principer kommer naturligt nog ofta i konflikt med varandra när beslut ska fattas i sjukvården. Nyttå för vem? Den enskilde patienten, en större grupp eller samhället i stort? Hur tungt ska patientens autonomi – rätt till egna beslut väga? Hur utövas rättvisa? Genom att alla får lika mycket? Genom att de som har största behoven får mest? Efter förtjänst eller genom ett lotteri där slumpen får avgöra? Alla kan inte få allt de begär eller ens vad de har behov av. I dagens hälso- och sjukvård med krympande resurser, nya teknologiska framsteg i form av nya metoder för diagnostik och behandling – ofta dyrbara – och en allt äldre befolkning som behöver en allt större del av samhällets resurser är prioriteringar en realitet.

Hänsyn måste tas till de prioriteringsregler som Regering och Riksdag beslutat ska vara vägledande och som sedan den 1 juli 1997 finns angivna i Hälso- och sjukvårdslagen (HSL), 2 §. Denna paragraf lägger fast att den som har störst behov av hälso- och sjukvård ska ha företräde till vården.

Riksdagens beslut med anledning av regeringens proposition 1996/97:60, anger att prioriteringar inom vården ska baseras på en etisk plattform som består av tre grundläggande principer nämligen:

- *människovärdesprincipen*, enligt vilken alla människor har lika värde och samma rätt oberoende av personliga egenskaper och funktioner i samhället
- *behovssolidaritetsprincipen*, enligt vilken resurser bör satsas på områden (verksamheter, individer) där behoven är störst
- *kostnadseffektivitetsprincipen*, enligt vilken en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i hälsa och livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder.

Man framhåller att den övergripande principen alltid är den om människors lika värde. Den går före behovssolidaritetsprincipen som i sin tur är överordnad kostnadseffektivitetsprincipen.

Med dessa etiska principer som grund har man fastlagt de fyra prioriteringsgrupper som framfördes av Prioriteringsutredningen i dess slutdokument (SOU 1995:5), och som vårdgivare har att ta ställning till vid fördelning av resurser till vård och omsorg.

Dessa fyra prioriteringsgrupper är följande:

Grupp I: Vård av livshotande sjukdomar. Vård av sjukdomar som utan behandling leder till varaktigt invalidiserande tillstånd eller förtidig död. Vård av svåra kroniska sjukdomar. Palliativ vård och vård i livets slutskede. Vård av människor med nedsatt autonomi.

Grupp II: Prevention, habilitering/rehabilitering.

Grupp III: Vård av mindre svåra akuta och kroniska sjukdomar.

Grupp IV: Vård av andra skäl än sjukdom och skada.

När det gäller de olika sjukdomstillstånd som orsakas av osteoporos, måste den allvarligaste följden – fraktur i samband med ett lågenergitrauma – i höft, kottor, handled och överarm hänföras till prioritetsgrupp I. Till samma prioritetsgrupp hör vård av individer med nedsatt autonomi – bland osteoporospatienterna alla de med demenssjukdomar. Ett mycket stort antal patienter kommer när deras akuta sjukdomstillstånd är över att behöva långvarig rehabilitering och hänförs då till prioritetsgrupp II. Sammanfattningsvis är således behandling av osteoporos och osteoporosrelaterade sjukdomar att betrakta som ett högt prioriterat område inom hälso- och sjukvården.

Inom osteoporosvården liksom inom andra vårdområden talar man om primär, sekundär och tertiär prevention. Individinriktad prevention ingår i prioriteringsgrupp II. Här kan man framhålla den primärprevention som hälsovården och samhället i stort bör ägna sig åt när det gäller barn och ungas möjligheter att bygga upp en maximal benmassa genom fysisk aktivitet och adekvat nutrition. En individ som inte uppnått sin maximala benmassa under barn- och ungdomsåren kan utveckla osteoporos utan accelererad benmasseförlust [9].

Sekundär prevention kan åstadkommas genom riktad screening av riskgrupper och insättande av farmakologisk behandling och andra åtgärder i frakturförebyggande syfte. Tertiär prevention innebär fortsatta interventioner hos patienter som genomgått en osteoporosfraktur för att förebygga nya frakturer.

Vad gäller den etiska plattformen vid prioriteringar inom vården är människovärdesprincipen inte ifrågasatt men heller inte oproblematisk. Svårigheten för politiskt ansvariga och i sista hand den verksamme klinikern uppkommer när man ska väga behovsolidaritetsprincipen gentemot kostnadseffektivitetsprincipen. Här hamnar man också lätt i konflikt mellan patientens autonomi och rättvisebegreppet. Patientens rätt till medbestämmande när det gäller åtgärder som rör den egna behandlingen finns även stadfäst i HSL. Den beslutskompetenta individen har alltid rätt att tacka nej till behandling men kan inte kräva att få viss sådan. Alla kan inte få vad de önskar. Ska man välja en billigare men något mindre effektiv metod som många kan få del av eller den mest effektiva men dyrare som bara några få kan få tillgång till?

Är screening av benskörhet etiskt och prioriteringsmässigt befogat?

Inom osteoporosvården är den etiskt mest kontroversiella frågan huruvida man bör genomföra screening med benmineralmätning av större befolkningsgrupper.

Enligt den klassiska kravlista för screening som sammanställdes av Wilson och Jungner ska 10 punkter beaktas innan beslut tas om en

screeningprocess [28]. (Se kapitel om diagnostik). Av dessa 10 punkter är vissa klart relevanta när det gäller osteoporos – andra inte.

Den danska Sundhetsstyrelsen har till WHO:s kravlista lagt till ytterligare punkter som måste beaktas innan ett allmänt screeningprogram genomförs [5]. Dessa punkter avser bl a testsystemets validitet, effektivitet och förmåga till prediktion, psykologiska och ekonomiska konsekvenser samt krav på organisation av ett eventuellt program.

En grundläggande fråga som i viss mån är av både etisk och prioritetsskärakt är vilken typ av teknisk apparatur som ska användas? Ska man acceptera en mätmetod med sämre prestanda för att den är billigare? Här kommer rättvisepincipen in – fler kan utredas med den billigare metoden. Men, kan man, om man vill uppfylla godhetsprincipen och principen att inte skada, acceptera ett osäkrare resultat?

Som framgår av kapitlet om diagnostik finns i dag ingen teknisk metod som kan rekommenderas för befolkningsscreening. För den kliniskt verksamme måste ett enskilt mätvärde kunna leda fram till ett beslut om åtgärd. Potentiell skada kan ske genom felaktigheter i eller feltolkning av mätteknologin. De stora skillnader som föreligger mellan olika tekniker tillsammans med frånvaron av metoder för att integrera bentäthetsresultaten med kliniska prediktorer kan försvåra för klinikern att ge en korrekt information till den enskilde patienten [26]. I en verksamhet med upprepade undersökningar av en i princip frisk befolkning ställs också stora krav på att metoden är oskadlig i detta fall ur strålskydds-synpunkt (se Kapitel 4 om diagnostik).

Man är därför ense om att en befolkningsscreening av symtomfria individer varken är vetenskapligt eller etiskt befogad. Vissa anser att skadan är större än nyttan. Att få veta att man har en begynnande benskörhet kan utlösa fruktan och oro hos många individer – man uppfyller inte principen att inte skada [19].

I feministisk litteratur, speciellt den anglosaxiska, framhålls att den medicinska professionen genom att addera diagnosen osteoporos till det ”postmenopausal syndromet” ytterligare medikaliserar en naturlig del

av kvinnans livsprocess. Man ökar individernas fruktan för åldrandet och påtvingar kvinnor onödig läkemedelsbehandling i stället för att rekommendera förändrade levnadsvanor, rökstopp, bra nutrition och ökad fysisk aktivitet [11,13,14,16]. Andra framhåller att informationen om en påvisad sänkt benmineralhalt kan göra att man börjar leva ett sundare liv, slutar röka, motionerar och äter rätt kost i vilket fall man genom sin diagnostik har uppfyllt principen att göra gott [23].

Man är däremot överens om det vetenskapligt befogade att undersöka vissa definierade riskgrupper med mätning av benmineral för att sedan kunna föreslå frakturprebyggande behandling i därtill lämpade fall. Vissa moderna behandlingsalternativ har en klart frakturprebyggande effekt (se kapitel om läkemedelsbehandling).

Vid utvidgad undersökning av definierade riskgrupper uppkommer dock andra etiska problem. Det första avser individens autonomi – patientens rätt att delta i beslutsfattandet finns stadfäst i HSL. Om man inte riktigt kvalificerar in i en definierad riskgrupp men är oroad av möjligheten att ha en benskörhet, får man vara med ändå? Kan man acceptera att vidgad utredning utförs enbart med ålder som riskfaktor? Enligt beräkningar utförda i den tidigare SBU-rapporten om mätning av bentäthet, har kvinnor i åldern 70–79 år utifrån mätningar i höften i cirka 30 procent en bentäthet som ligger $<-2,5$ SD – således klar osteoporos, och utgör en högriskgrupp för framtida frakturer [24].

I en hälsoekonomisk analys, har man efter modellering grundad på danska material, visat att ställa diagnos och behandla denna grupp av patienter i frakturprebyggande syfte är kostnadseffektivt [1]. Borde då inte hela åldersgruppen erbjudas utvidgad diagnostik av respekt för godhets- och rättvisepincipen?

Det andra och större etiska problemet i dagens svenska sjukvård är frågan om rättvisa. Det finns i dag stora skillnader i möjligheter till att få bli delaktig i adekvat diagnostik – de resurser som avsätts varierar mellan olika huvudmannaområden. Här finns behov av nationella riktlinjer för att man ska kunna uppfylla godhets- och rättvisepincipen.

Är våra behandlingsprinciper etiskt acceptabla?

Även när det gäller behandling av individer med etablerad osteoporos kan det vara svårt att leva upp till de etiska principerna. Föreligger god evidens för att läkemedelsbehandling kan förebygga nya frakturer t ex efter en eller flera kotfrakturer, fodrar både godhets- och rättvisepincipen att sådan behandling erbjuds drabbade individer. En förutsättning för att respektera patientens autonomi är att hon informeras och kan ta ställning till en eventuell behandling.

En speciell grupp, för vilka intervention för att förebygga nya osteoporosfrakturer sannolikt är kostnadseffektiv, är äldre med höftfraktur. Utländska studier visar att behandlande läkare i akutsjukvården, primärvården eller den kommunala vården sällan tar ställning till sådana åtgärder och sålunda kan åsidosätta både godhets- och rättvisepincipen [3,4,10,27]. Inget talar för att situationen är annorlunda i vårt land. Det är visat att användning av höftskydd minskar risken för höftfraktur i vissa patientgrupper [17] (se kapitel om höftskydd). Ändå är det sällsynt att sådana erbjuds. Ansvaret ligger här både hos huvudmannen som har att göra hjälpmedlen tillgängliga samt vårdpersonalen som ska initiera behandling och se till att den fullföljs.

Sker rehabilitering av osteoporosfrakturer på ett etiskt och prioriteringsmässigt acceptabelt sätt?

Den systematiska litteraturgenomgången anger att det är mycket små skillnader i utfall om patienter med höftfraktur rehabiliteras i ortopedisk eller geriatrisk regim. Tidig hemgång och rehabilitering i hemmet ger lika bra resultat som rehabilitering på sjukhus för därtill lämpade patientgrupper. Tillfredsställelsen hos patienter och anhöriga är hög (se kapitlet om rehabilitering). Litteraturen är dock mycket sparsam när det gäller patienter med kognitiv störning. Dessa grupper är oftast uteslutna ur interventionsstudier. Ett fåtal studier påpekar att lindrigt till måttligt kognitivt störda patienter behöver längre rehabiliteringsfas och längre tid i aktiv rehabilitering för att uppnå samma mål som kognitivt intakta [6,7]. Studier av gravt kognitivt störda saknas. Med tanke på situationen i vårt land kan man undra om gruppen kognitivt störda höftfrakturpatienter – som i de flesta fall går från akutsjukvården tillbaka till

många typer och kvaliteter av kommunalt boende – inte diskrimineras i rehabiliteringsprocessen. I så fall är det ett definitivt avsteg både från prioriteringsriktlinjerna och den etiska plattformen.

Sociala aspekter på osteoporos

Dessa frågor har även diskuterats i kapitlen om rehabilitering respektive livskvalitet. Sammanfattningsvis kan man konstatera att många som drabbats av fragilitetsfrakturer i de flesta fall får en väsentlig nedgång i sina möjligheter att klara många vanliga dagliga aktiviteter.

Vid höftfrakturer som oftast drabbar de äldsta kan alla inte återvända till eget boende, gångförmågan försämras och därmed ökar den sociala isoleringen. Men även bland den grupp som kan återvända till egen bostad gör rädslan för nya fall och nya frakturer att många inte vågar lämna sin bostad även om de rent funktionsmässigt skulle klara det. Hjälpbehovet i hemmet ökar, vilket för många uppfattas som kränkande. Att inte kunna klara vanliga hushållssysslor utan hjälp utifrån minskar självkänslan. Utveckling av depression är vanligt. [12,20,21]

Vid kotfrakturer är smärttillståndet och de möjligheter till lindring som kan erbjudas, väsentligt för individens rehabilitering till tidigare social aktivitet. Upprepade kotfrakturer förändrar kroppens utseende och man får svårigheter med praktiska detaljer som lämpliga klädesplagg. Det förändrade utseendet är också negativt för individens självkänsla och leder i vissa fall till utveckling av depressionstillstånd. [15,22]

Konklusion

Ur prioriteringssynpunkt tillhör individer med komplikationer till osteoporos – frakturpatienterna – prioriteringsgrupp I. Dit hör också patienter med nedsatt autonomi – äldre med demens – som utgör en stor grupp av de individer som drabbas av fragilitetsfrakturer. Både individer med höftfrakturer och kotfrakturer är en förbisedd grupp när det gäller adekvata åtgärder för att förhindra nya frakturer.

Den etiska konflikten mellan hänsyn till att göra gott, autonomiprincipen och rättvisepincipen blir tydlig när man diskuterar screening för osteoporos. Väl definierade riskgrupper bör få tillgång till utvidgade

undersökningsmetoder för diagnos för att sedan kunna ta ställning till behandling i frakturforebyggande syfte oberoende av i vilket sjukvårdsområde eller vilken region som de är bosatta. Adekvata metoder för sådan diagnos bör finnas tillgängliga. Frakturforebyggande åtgärder hos riskpatienter är sannolikt kostnadseffektiva och uppfyller därför den tredje principen i den etiska plattformen – kostnadseffektivitetsprincipen. Vårdprogram för tidig rehabilitering av frakturpatienter synes uppfylla både principen att göra gott och rättvis principen för kognitivt intakta patienter medan det är tveksamt om dessa principer på samma sätt beaktas för patienter med måttlig eller svår demens.

Vid alla typer av fragilitetsfrakturer är den sociala rehabiliteringen nödvändig som ett komplement till metoder för smärtlindring och den rent fysikaliska färdighetsträningen liksom åtgärder för att förebygga nya frakturer.

Referenser

1. Ankjaer-Jensen A, Johnell O. Prevention of osteoporosis: Cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. *Osteoporos Int* 1996;6:265-75.
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics 5th ed. 2001. Oxford University Press.
3. Bellantonio S, Fortinsky R, Prestwood K. How well are community-living women treated for osteoporosis after hip-fracture? *J Am Geriatr Soc*, 2002;49:1197-1204.
4. Castel H, Bonneh DY, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. *Osteoporos Int*. 2002;12:559-64.
5. Det Danske Etske Råd Screening – en redogörelse 1999 Köpenhamn. sid 20-21.
6. Heruti RJ, Lusky A, Barell V, Ohry A, Adunsky A: Cognitive status at admission: Does it affect the rehabilitation outcome of elderly with hip fracture? *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:432-6.
7. Huusko TM, Karppi P, Avikainen V, Kautianen H, Sulkava R: Randomised, clinically controlled trial of intensive geriatric rehabilitation in patients with hip fracture: subgroup analysis of patients with dementia. *BMJ* 2000;321:1107-11.
8. Hälsa och Sjukvårdslagen 1982:763.
9. Ilich JZ, Badenhop NE, Matkovic V. Primary prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. *Womens Health Issues* 1996;6:194-203.
10. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:205-10.
11. Kazanjian A, Green CJ, Basett K, Brunger F. Bone mineral density testing in social context. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15:679-85.
12. Kinderknecht CH: Social work with the osteoporotic woman. *J Women and Ageing* 1992;4:57-76.
13. Klein R, Dumble L. Disempowering midlife women. In: *Womens Stud Int Forum* 1994;17:327-43.
14. Klinge I. Female bodies and brittle bones. *The European J of Women Studies* 1996;3:269-83.
15. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, Wagner G, Scheidt-Nave C, Bruckner T, Gebest HJ, Ziegler R. Clinical grading of spinal osteoporosis. Quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain. and women with vertebral osteoporosis. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 1997;12:663-75.
16. MacPherson KI. Osteoporosis and menopause: a feminist analysis of the social construction of a syndrome. *Adv. Nurs Sci* 1985;7:11-26.
17. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.

18. Regeringens Proposition 1996/97:60.
19. Rimes KA, Salkovskis PM, Shipman AJ. Psychological and behavioural effects of bone density screening for osteoporosis. *Psychol Health* 1999;14:585-608.
20. Roberto KA, Johnston M. The impact of osteoporosis on the quality of informal relationships. *J Gerontol Soc Work* 1991;16:179-93.
21. Roberto KA, McGraw S. Self perceptions of older women with osteoporosis. *J Women and Ageing*, 1991;3:59-70.
22. Roberto KA. Stress and adaptation patterns of older osteoporotic women. *Womens Health* 1989;14:105-119.
23. Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions taking measures to prevent fractures. *Ann Intern Med* 1992;116:990-5.
24. SBU rapport no 145:1995. Mätning av bentäthet. sid 21-23.
25. SOU 1995:5. Vårdens svåra val. Slutbetänkande av Prioriteringsutredningen.
26. Stock JL, Waud CE, Coderre JA, Smith KK. Clinical reporting to primary care physicians leads to increased use and understanding of bone densitometry and affects the management of osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1998;128:996-9.
27. Wiboe L, Brock Jacobsen I, Backer Mogensen C. Osteoporoseprofilakse i almen praksis efter inlaeggelse for hoftenaer fraktur. *Ugeskr Laeger* 2002;164: 2610-3.
28. Wilson JMG & Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper 1968, WHO, Geneva.

Ordlista och förkortningar

Absolut risk	Procentuell andel individer som drabbats av det utfall (händelse) man vill studera
Accuracy	Noggrannhet, exakthet, riktighet hos en klinisk mätmetod
ADL (Activities of Daily Life)	ADL-träning ingår i rehabilitering och tränar patientens förmåga att sköta dagliga funktioner såsom hygien, att äta, klä sig
Analgetika	Smärtstillande läkemedel
Artros	Degenerativa (försämrade, nedbrytande) icke inflammatoriska ledförändringar, förslitningssjukdomar i en eller flera leder (oftast hos äldre personer), slutstadiet i alla ledsjukdomar
Blindning	Åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning fram till att undersökningen är avslutad och resultaten ska bearbetas. Viktigaste exemplet: i en blindad klinisk behandlingsprövning är det okänt vilka deltagare som får den ena eller den andra av de prövade behandlingsformerna. En viktig upplysning är för vilka av parterna som uppgifterna har hållits hemliga – deltagare, försöksledare och/eller statistiker <i>Dubbelblind</i> – Varken patient eller läkare vet om ett preparat innehåller verksamt substans eller ej <i>Enkelblind</i> – Endera läkare eller patient, vet om ett preparat innehåller verksamt substans eller ej
Bortfall	Personer (patienter eller friska försökspersoner) som har gått med på att delta i en undersökning men som lämnat denna innan den fullbordats
BMC (Bone Mineral Content)	Benmassa mätt i gram
BMD (Bone Mineral Density)	Bentäthet mätt i gram per cm ²
BMI	Kroppsmasseindex, kroppsvikten i kg dividerat med kvadraten av kroppslängden i meter (vikt(kg)/längd(m) ²)
Compliance	Följsamhet till behandlingsföreskrifter

CCT (Controlled Clinical Trial)	Kontrollerad klinisk studie
CI	se Konfidensintervall
Confounding	Vilselning när data från en studie tolkas. Uppstår när ett orsakssamband som man studerar påverkas av en eller flera länkade störfaktorer (confounders) som inte beaktats
Crossover-prövning	Överkorsningsprövning, en behandlingsprövning där varje deltagare får växla mellan de två (eller flera) behandlingar som prövas. Varje deltagare blir alltså "sin egen kontroll"
DEXA, DXA	Dual energy X-ray Absorptiometry
Diskdegeneration	Minskning av broskskivans tjocklek mellan ryggradens kotor
Duration	Varaktighet
ESD (Early Supported Discharge)	Tidig utskrivning från sjukhus
Fall-kontrollstudie	Observationsstudie där fallen utgörs av individer med en viss sjukdom eller händelse. De jämförs bakåt i tiden med en kontrollgrupp som inte har sjukdomen/händelsen avseende de riskfaktorer man önskar studera (retrospektiv undersökning)
Fragilitets-frakturer	Osteoporosrelaterade frakturer vanligtvis höft-, handleds-, överarms- och kotfraktur
Functional Reach	Förmåga att böja sig fram med utsträckt arm utan att tappa balansen
Geriatrisk	Den medicinska specialitet som ägnas åldrandets sjukdomar
GHFP	Höftfrakturprogram inom geriatriken
GORU	Geriatrisk/ortopedisk rehabilitering
Hazard ratio, HR	Med hazard menas risken för att en händelse ska inträffa bland dem som överlevt fram till början av ett nytt tidsintervall. Hazards beräknas sedan över samtliga tidsintervall. Kvoter kan sedan bildas mellan hazards för händelse i de grupper man önskar jämföra
HRT	Östrogenbehandling i kombination med gulkroppshormon
Icke-vertebrala (non-vertebrala) frakturer	Alla frakturer utom kotfrakturer

Incidens	Antalet inträffade fall av en viss sjukdom i en population under en viss tidsperiod, anges t ex som antal fall per 1 000 invånare och år
Intention-to-treat, ITT	Analys som inkluderar alla som finns med vid studiens start
Interventionsstudie	En undersökning där deltagarna utsätts för en intervention, dvs någon åtgärd som prövas, oftast sjukdomsbehandling eller sjukdomsförebyggande åtgärd
Kognitiv funktion	Intellektuell förmåga
Kohortundersökning	Observationsstudie, där en grupp individer som har vissa definierade egenskaper gemensamt, som sedan följs över tid
Konfidensintervall	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av t ex ett medeltal eller en oddskvot. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges övre och nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95% sannolikhet
Kontrollerad undersökning	En undersökning som är jämförande, dvs vars deltagare är indelade i två eller flera grupper. Det vanligaste exemplet är kontrollerad <i>klinisk prövning</i> , men även <i>fall-kontrollundersökning</i> och <i>kohortundersökning</i> hör hit
Kontrollgrupp	Den deltagargrupp i en klinisk prövning som får överksam behandling t ex placebo eller den i dag vanliga behandlingen. Gruppens resultat jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling, t ex ett nytt läkemedel. Termen gäller också kontrollgruppen i fall-kontrollundersökning
Kostnads-effektanalys (Cost-effectiveness analysis)	Hälsoekonomisk analys som beräknar kostnaden per uppnådd effekt för en viss behandling
Kyfos	Kutighet (ryggen)
Kvartil	Kvartiler delar upp en serie observationstal i fyra likstora grupper
Kvintil	Kvintiler delar upp en serie observationstal i fem likstora grupper
MBI (Modifierat Barthels Index)	Funktionellt utvärderingsinstrument för kvalitetgradering inom rehabilitering
Menopaus	Tidpunkten för den sista menstruationen
MMSE (Mini-Mental State Examination)	Skattningsskala av mental status

Nested	Inbyggd, undersökning som utförs ”inuti” en större undersökning. Vanligast: en fall–kontrollundersökning som görs genom att ”fall” och ”kontroller” väljs ut bland personer som ingår i en kohortundersökning
NNT (Number Needed to Treat)	Antal personer som behöver behandlas för att, under viss angiven tid, en av dem ska dra nytta av behandlingens gynnsamma effekt. NNT är inverterade värdet av den absoluta riskreduktionen, ARR. Om behandlingen under ett års tid minskar risken från 10 till 8 procent är den absoluta riskreduktionen 2 procentenheter och NNT därmed 50
Oddsquot, odds ratio, OR	Kvoten mellan två odds. Exempel: odds exponerade/icke exponerade bland personer med viss sjukdom dividerat med motsvarande odds bland friska. Oddsquoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen
Osteomalaci	Benvävsuppmjukning, urkalkning av benvävnad, en grupp sjukdomar med defekt av det nybildade skelettet
Osteoskleros	Benförhårdning, förtätning av spongiös (svampig, porös) benvävnad med förminskning av mörgrum och benkanaler
Peak bone mass	Maximal benmassa
Placebo	Farmakologiskt överksam behandling som används för jämförelse av effekter och biverkningar med den hos aktiv behandling
Population	Befolkning; inom statistiken en grupp personer eller företeelser med en gemensam mätbar egenskap
Prediktion	Förutsägelse
Prevalens	Antalet fall av en viss sjukdom inom en viss befolkning vid en given tidpunkt
Prevention	Förebyggande åtgärd
Prospektiv studie	Går framåt i tiden
QCT	Kvantitativ datortomografi
Randomisering	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan behandlings- och kontrollgrupp i en undersökning
RCT (Randomized Controlled Trial)	Randomiserad kontrollerad undersökning, en undersökning som är både randomiserad och jämförande (kontrollerad)
Risk	Sannolikheten för en viss händelse (oftast av negativ karaktär). Risktalet är antalet individer som drabbas av händelsen dividerat med det totala antalet i gruppen

Risikovot, relativ risk, risk ratio, RR	Kvoten mellan risktalen i två undersökta grupper
Riskreduktion	Ett sätt att ange en resultatskillnad mellan två grupper i en klinisk prövning av profylax eller behandling. Absolut riskreduktion, ARR, innebär differensen mellan det högre och det lägre risktalet. Invertering av ARR ger NNT. Relativ riskreduktion, RRR, fås genom att riskdifferensen beräknas som andel av det högre risktalet. Exempel: antalet händelser per 100 personer är 8 resp 13, risktalen alltså 0,08 resp 0,13. Riskdifferensen, den absoluta riskreduktionen, är 0,05. Den relativa riskreduktionen är $0,05/0,13=0,38$
Sensitivitet	Andelen av alla "sant sjuka" som med en viss metod diagnostiseras som sjuka. Ju närmare 1,0 desto bättre är mätmetoden
SERM	Selektiva östrogenreceptormodulerare, östrogenanaloger (raloxifen)
Specificitet	Andelen av alla "sant icke sjuka" (friska) som med en viss mätmetod har klassats som friska. Ju närmare värdet är 1,0, desto bättre är mätmetoden
Standarddeviation (SD)	Ett statistiskt mått på spridningen av observationer omkring medelvärdet
Tvärsnittsstudie (Cross-sectional study)	En undersökning av ett antal personer som utförs vid ett enda tillfälle
Validitet	Tillförlitligheten hos en metod. I vidare mening: egenskaper hos en undersökning. Intern validitet avser tillförlitligheten hos en undersöknings resultat, medan extern validitet gäller i vilken grad undersökningens resultat har bredare giltighet, t ex kan förmodas gälla alla personer med viss sjukdom
VAS (Visual Analog Scale)	Instrument för uppskattning av bl a smärta

SBU:s projektgrupp och vetenskapliga granskare

SBU:s projektgrupp

Kerstin Hagenfeldt (ordförande)

Professor, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Viveka Alton

Projektsamordnare, SBU, Stockholm

Susanne Eksell

Projektassistent, SBU, Stockholm

Christer Johansson

Docent, Överläkare, Geriatriska kliniken, Sahlgrenska Universitets-sjukhuset/Östra, Göteborg

Olof Johnell

Professor, Ortopedkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Östen Ljunggren

Professor, Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Lars-Åke Marké

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Margareta Möller

Docent, Forskningsledare, FoU-enheten, Primärvården/
Folk tandvården, Södra Älvsborg, Borås

Berit Mørland

Fil dr, Direktör, The Norwegian Centre for HTA, SMM, Oslo, Norge

Kerstin Nilsson

Med dr, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Hans Ringertz

Professor, Diagnostisk Radiologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Lars-Erik Strender

Docent, Överläkare, Allmänmedicin Stockholm, Huddinge

Maria Sääf

Med dr, Kliniken för endokrinologi och diabetologi,
Karolinska sjukhuset, Stockholm

Ivar Sønbo Kristiansen

Professor, Hälsoekonom, The Norwegian Centre for HTA,
SMM, Oslo, Norge

Niklas Zethraeus

Hälsoekonom, Centrum för hälsoekonomi, Handelshögskolan,
Stockholm

Vetenskapliga granskare

Mats Palmér

Docent, Endokrint Centrum, S:t Görans sjukhus, Stockholm

Karin Ringsberg

Med dr, Ortopedkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Olle Svensson

Professor, Ortopedkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppens rapport kommer fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget.

Dubbla bedömningar och diskussion i hela gruppen har gjorts för att kompensera för eventuella intressekonflikter. Inom osteoporosgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande:

Olof Johnell

Multicenterstudier med Eli Lilly, Aventis och MSD.
Bildat bolag med Östen Ljunggren för framtida osteoporosutbildningar.
Föreläsningar och bokkapitel för MSD, Aventis, Eli Lilly, Nycomed.

Östen Ljunggren

Multicenterstudier med Novartis, Aventis, Nycomed, Eli Lilly, MSD.
Ordförande i Svenska osteoporossällskapet.
Styrelsemedlem i stiftelsen Benfonden.
Konsultuppdrag åt MSD, Aventis, Eli Lilly, Nycomed, Leo Pharma.
Vetenskaplig rådgivare åt Eli Lilly, Aventis, Nycomed.

Margareta Möller

Forskningsprojekt med finansiering från Aventis.

Hans Ringertz

Vetenskaplig rådgivare X-Counter (röntgendetektorer), AB, Sverige samt R2 (Artificial Intelligence) AB, Kalifornien.
Konsultuppdrag åt X-Counter, Schering AG och Siemens.

Lars-Erik Strender

Obundet bidrag med läkemedel i Pharmacia, Nycomed.

Maria Sääf

Multicenterstudier med Eli Lilly, Novartis, MSD, Aventis. Obundet bidrag med läkemedel i Pharmacia, Nycomed.

Niklas Zethraeus

Konsultuppdrag hos Stockholm Health Economics.

Övriga i gruppen har inte angivit några potentiella intressekonflikter.

Appendix 1

Granskningsmallar

Granskningsmall och dataextraktion för frakturprevention – Osteoporos SBU

Första författare:.....

Titel:.....

Tidskrift:.....

Årtal:..... **Volym:**..... **Sidor:**.....

Beskrivning av studien

Hypotes:	
Studiedesign	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> Metaanalys <input type="checkbox"/> Multicenter <input type="checkbox"/> Cohort <input type="checkbox"/> Case-control <input type="checkbox"/> Annan:
Patientkaraktistika	Adekvat demografisk beskrivning: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Antal kvinnor: Ålder (mean, range): Antal män: Ålder (mean, range):
Finns uppgift om:	Tidigare fraktur: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Etnisk tillhörighet: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Längd, Vikt , BMI: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Rökare: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Fysisk aktivitet: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Övrigt:
Inklusionskriterier:	
Exklusionskriterier:	
Vårdmiljö (primär, spec, öppen osv)	
Prevention på vilken nivå:	<input type="checkbox"/> Primär <input type="checkbox"/> sekundär <input type="checkbox"/> tertiär
Interventionsmetod: (åtgärd, preparat osv) Dosering: Behandlingstid: Antal inkluderade:	
Kontrollgrupp: Åtgärd i kontrollgruppen: Antal inkluderade:	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> Annan beh <input type="checkbox"/> Övrigt

<p>Studiens primära effektmått:</p> <p>Uppföljningstid:</p>	<p><input type="checkbox"/> Kotfraktur <input type="checkbox"/> Höftfraktur <input type="checkbox"/> Alla frakturer <input type="checkbox"/> Benmassa <input type="checkbox"/> Fall <input type="checkbox"/> Balans <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Annat:</p> <p>..... </p>
<p>Studiens sekundära effektmått:</p> <p>Uppföljningstid:</p>	<p><input type="checkbox"/> Kotfraktur <input type="checkbox"/> Höftfraktur <input type="checkbox"/> Alla frakturer <input type="checkbox"/> Benmassa <input type="checkbox"/> Fall <input type="checkbox"/> Balans <input type="checkbox"/> Quality of life <input type="checkbox"/> Annat:</p> <p>..... </p>
<p>Diagnostiska metoder</p>	<p><input type="checkbox"/> DXA <input type="checkbox"/> US <input type="checkbox"/> QCT <input type="checkbox"/> SPA <input type="checkbox"/> SXA <input type="checkbox"/> Biokemiska markörer: <input type="checkbox"/> Röntgen, definition av kotfrakturer: % mm Andra:</p>
<p>Adverse events:</p> <p>Övriga relevanta effekter:</p>	<p>Beskrivet: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Vad:</p>

Validitet "RCT"

	Ja	Nej	Framgår ej/NA	Kommentar
Randomiserades deltagarna till de olika alternativen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Var randomiseringsprocessen blindad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Är randomiseringsprocessen beskriven?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Var grupperna likvärdiga vid starten av studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bortfall:				
Omfattning: Behandlingsgruppen:		Kontrollgruppen:		
Bortfallet förklarar:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
% förlorad follow-up:				
Analys enligt "Intention to treat"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Analys "per protokoll"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av patienter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av behandlade läkare och vårdpersonal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Blindning av diagnostisk procedur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Likvärdig behandling av grupper, frånsett interventionen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Central kvalitetssäkring?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Validitet, kohort och fall-kontroll

	Ja	Nej	Framgår ej/NA	Kommentar
Cohort Studies				
Is there sufficient description of the groups and the distribution of prognostic factors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Are the groups assembled at a similar point in their disease progression?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Is the exposure reliably ascertained?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Were the groups comparable on all important confounding factors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was there adequate adjustment for the effects of these confounding variables?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was a dose-response relationship between exposure and outcome demonstrated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was outcome assessment blind to exposure status?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was follow-up long enough for the outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
What proportion of the cohort was followed-up?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Were drop-out rates and reasons similar in exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Case-Control Studies				
Is the case definition explicit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Has the disease state of the cases been reliably assessed and validated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Were the controls randomly selected from the source of population of the cases?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
How comparable are the cases and controls with respect to potential confounding factors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Were interventions and other exposures assessed in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
What was the response rate defined as?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Were the non-response rates and reasons the same in both groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Is it possible that over-matching has occurred in that cases and controls were matched on factors related to exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was an appropriate statistical analysis used (matched or unmatched)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Case series				
Is the study based on a representative sample selected from a relevant population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Are the criteria for inclusion explicit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Did all individuals enter the survey at a similar point in their disease progression?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Was follow-up long enough for important events to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Were outcomes assessed using objective criteria or was blinding used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
If comparisons of sub-series are being made, was there sufficient description of the series and the distribution of prognostic factors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Resultat

Utfall, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.
Utfall, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.
Utfall, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.
Biverkning, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.
Biverkning, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.
Biverkning, vad:		antal:			
Interventionsgruppen n/N (%)	Kontrollgruppen n/N (%)	Absolut riskreduktion	Relativ risk- reduktion C.I.	OR C.I	NNT C.I.

Sammanfattande kvalitetsvärdering 0, 1, 2, 3:
(subjektivt angivet, sämst=0, bäst=3)

Övriga kommentarer

.....
.....
.....

Granskare:Datum:

Granskningsmall och dataextraktion för diagnostik och frakturprediktion – Osteoporos SBU

Första författare:.....

Titel:.....

Tidskrift:.....

Årtal:..... Volym:..... Sidor:.....

Beskrivning av studien Diagnostik Frakturprediktion

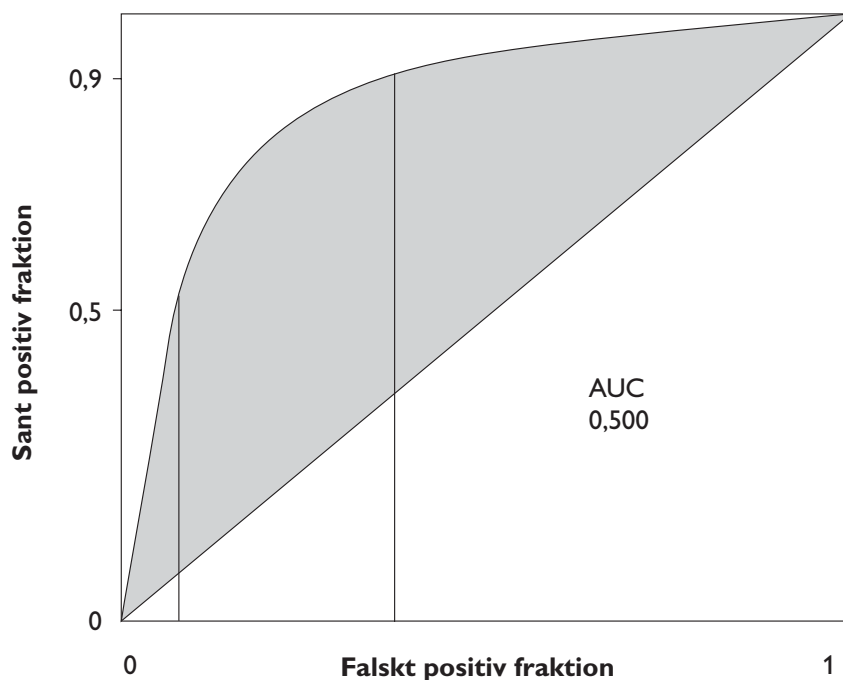
Hypotes:	
Studiedesign	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> CCT <input type="checkbox"/> Metaanalys <input type="checkbox"/> Multicenter <input type="checkbox"/> Cohort <input type="checkbox"/> Case-control <input type="checkbox"/> Annan:
Patientkaraktäristika	Adekvat demografisk beskrivning: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Antal kvinnor: Ålder (mean, range): Antal män: Ålder (mean, range):
Finns uppgift om:	Etnisk tillhörighet: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Längd, Vikt, BMI: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Rökare: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Fysisk aktivitet: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Övrigt:
Inklusionskriterier:	
Exklusionskriterier:	
Vårdmiljö (sluten, öppen, spec, etc)	
DXA	<input type="checkbox"/> Totalkropp <input type="checkbox"/> Ländrygg <input type="checkbox"/> Häl <input type="checkbox"/> Höft <input type="checkbox"/> Handled
Ultraljud	<input type="checkbox"/> Häl <input type="checkbox"/> Finger <input type="checkbox"/> Annat:
QCT:	<input type="checkbox"/> Ländrygg <input type="checkbox"/> Handled
Rtg	
Definition av kotfraktur: %, mm	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej

Annan metod	
Biokemiska markörer	
Övriga relevanta prediktorer	
Utfallsmått (endpoints)	
Bortfall (antal i gruppen, orsak)	

Validitet

	Ja	Nej	Framgår ej/NA	Kommentar
Jämfördes testet med ett referenstest? (DXA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Var jämförelsen blindad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Genomfördes testet oberoende av annan klinisk info?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Var beslutet att göra ref.test opåverkat av utfallet av det utvärderade testet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Applicerbarhet – kliniskt problem Motsvarar patientsammansättningen klinisk vardag?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Är komorbiditet beskriven?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adekvat demografisk information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sjukvårdsmiljö jämförbar med svensk sjukvård?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Applicerbarhet – testets utförande Adekvat metodbeskrivning, möjliggör upprepning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cut-off, tröskelvärden eller diagnostiska kriterier explicita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anges andelen exkluderade t ex pga svårigheter att genomföra/utvärdera testet? Vilken storlek? (%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ovanstående exkluderade från beräkningar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Om normalgrupp finns, är denna adekvat beskriven?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Reproducerbarhet – variabilitet mellan observatörer angivet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Variabilitet i klin, kemtest eller instrument angivet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Statistiska metoder Tydligt beskrivna? Adekvata? Justering för confounders?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

Appendix 2 Diagnostiska metoder för att bestämma benmassa och förutsäga frakturrisik



Figur A1 Ett vanligt sätt att mäta en diagnostisk metods egenskaper är ROC (Receiver Operator Characteristics) beräkning. Man anger då grafiskt sambandet mellan hur stor andel sant positiva fynd (sensitivitet) som man finner för ett givet antal falskt positiva fynd (1-specificitet). I exemplet härinvid visas ROC-kurvan för en bentäthetsmätning. Om man med den metoden har en "cut off" gräns under vilken 50 procent av alla som senare fick fraktur ligger så får man också 8 procent falskt positiva dvs individer som ligger under gränsen men inte får fraktur. Om man höjer gränsen så att 90 procent av samtliga som får fraktur ligger under den kommer man även att inkludera 40 procent av dem som inte senare fick en fraktur. Resultatet av beräkningen anges som AUC (Area Under Curve) fraktionen där 0,5 betyder en rent slumpmässig fördelning medan värden närmare 1,0 motsvarar en bättre eller bra diagnostisk förmåga.

Tabell A1 Värdena för ROC värdering av bentäthetsmetoderna. Inom ultraljudsgruppen visar resultaten att man erhåller bäst överensstämmelse med DXA-bestämd osteoporos och minst överensstämmelse med höftfraktur. Dock föreligger sammanställt ett starkt vetenskapligt underlag för att ultraljudsmätning av häl signifikant identifierar individer med såväl DXA-uppmätt osteoporos som ökad risk för höft- och kotfrakturer. En jämförelse visar att AUC-värdena generellt är lägre för prospektiva studier speciellt jämfört med fall-kontrollstudier och detta faktum bör beaktas vid användandet av ROC-studier för utvärdering av metoder för mätning av bentäthet.

Utvärdering avseende	"Area Under Curve"	Kommentarer
Ultraljudsmätning (BUA, SOS) häl mot höftfraktur	ROC analyser visar värden på 6 medelvärden på mellan 0,54 och 0,77. Medelvärde på medelvärdena 0,68	Stora prospektiva studier på gamla kvinnor. Största studierna har högsta värdena
Ultraljudsmätning (BUA, SI, SOS) häl mot kotkompression	ROC analyser visar 11 medelvärden på mellan 0,65 och 0,92. Medelvärde på medelvärdena 0,78	Stora fall-kontroll- eller kohortstudier på kvinnor
Ultraljudsmätning (BUA, SI, SOS) häl mot DXA-bestämd osteoporos i höft och/eller ländrygg	ROC analyser visar 13 medelvärden på mellan 0,66 och 0,88. Medelvärde på medelvärdena 0,80	Material med kvinnor och män inkluderande yngre åldersgrupper
Kvantitativ CT mot fraktur	ROC analyser visar 12 medelvärden på mellan 0,58 och 0,83. Medelvärde på medelvärdena 0,72	Relativt små kvinnliga material
DXA höft mot höftfraktur	0,68, 0,70, 0,72	Stora prospektiva material
DXA ländrygg mot fraktur	0,59, 0,64, 0,64, 0,65, 0,65, 0,77	Mätning framifrån och bakifrån
DXA lateral ländrygg mot fraktur	0,61, 0,66, 0,69, 0,71, 0,72	
DXA helkropp mot höftfraktur	0,65	EPIDOS
Absorbtiometri hand mot osteoporos höft (DXA)	0,81	Medelstor grupp, låg korrelation

Appendix 3 Livskvalitet

Skattningsinstrument för livskvalitet

”Allmänt välbefinnande” är en generisk test som kvantiterar, i en score-angivelse, välbefinnande inom följande områden: allmänna problem (t ex trötthet, svaghet), avgränsade kroppsliga problem (t ex hjärt-kärl- och neuromuskulära problem) och psykologiska besvär (t ex oro). [15]

Djupintervju med kvalitativ fenomenologisk analys innebär att ett antal patienter får beskriva inom vilka områden och till vilken grad sjukdomen medfört problem, hur de hanterar sin situation eller hur man uppfattar ”meningen med” att ha drabbats. Intervjuerna görs ofta som bandinspelningar strukturerade kring vissa teman med möjlighet till helt öppna svar men även fixerade svarsalternativ som skrivs ut, ord för ord. Utskrifterna analyseras sedan för återkommande utlåtanden av vikt, och grupperas i kategorier. [5]

EQ-5D (tidigare kallad EuroQoL) är en generisk preferenstest som består av fyra delar. Hälsoprofildelen mäter fem olika domäner, rörlighet, egen förmåga till ADL, vardagsaktiviteter, smärta/obehag och oro/depression som skattas enligt en tregradig skala (inga problem, vissa problem, uttalade problem). Den andra delen innehåller en global VAS-skala för skattning av livskvalitet (0–100). Den tredje och fjärde delen innehåller en ”utility” skattning enligt time-trade-off-beräkning (0 innebär sämsta tänkbara hälsa och 1 bästa tänkbara livskvalitet) (se Preferenstest nedan). [2,14]

NHP (Nottingham Health Profile) är en generisk test som innehåller 38 ”ja eller nej”-frågor som speglar sex olika domäner: smärta, fysisk rörlighet, emotionella reaktioner, energi, social isolering och sömn. För varje domän anges en score mellan 0 (ingen störning) till 100 (maximalt nedsatt livskvalitet). [1]

OPAQ2 är en sjukdomsspecifik test utvecklad för osteoporospatienter. Den innehåller 60 frågor grupperade i 4 olika domäner, fysisk funktions-

förmåga, emotionellt status, besvär, social funktion och global hälso-relaterad livskvalitet som tillåter score-beräkning. [10]

Preferenstest betyder att man skattar den negativa betydelsen av olika sjukdomshändelser. Tänkbara sjukdomshändelser beskrivs (ex att drabbas av höftfraktur) och deltagarna uppskattar hur mycket den beskrivna händelsen skulle nedsätta deras livskvalitet ("rating scale") respektive hur mycket förlust av tid med god livskvalitet händelsen skulle motsvara ("time-trade-off"). För akuta händelser kan deltagarna också bedöma hur lång tid i medvetslöst tillstånd den nedsatta livskvaliteten vid sjukdomshändelsen skulle motsvara ("sleep-trade-off"). Deltagarna kan, men behöver inte, själva ha upplevt den beskrivna händelsen. Preferensskattningarna kan beräknas i ett "utility-score" en siffra mellan 0 (sämsta tänkbara livskvalitet) och 1 (bästa tänkbara livskvalitet) som kan användas för att beräkna QUALY (kvalitetsjusterade levnadsår) som integrerar skattad livskvalitet med tidsfaktorn. [6,11]

QUALEFFO är en diagnosspecifik test som innehåller 41 frågor som speglar fem domäner, smärta, fysisk funktionsförmåga, social funktion, global hälsoupplevelse och mental funktion. [8]

Sense of Coherence innehåller 29 bipolära frågor som speglar "comprehensibility" (10 frågor), "manageability" (10 frågor) och "meaningfulness" (8 frågor). [3]

"Sense of well-being" (Hobi 1985) innehåller 16 motstående par av adjektiv, ex social extroversion, stämningsläge. [7]

SF-36 (Short Form-36) är en generisk test som med 36 frågor undersöker 8 domäner, fysisk funktionsförmåga, fysisk och emotionell rollfunktion, smärta, allmän hälsa, vitalitet, social funktion, mental hälsa. Summerande score-siffror kan beräknas eller analyseras för varje domän. [12,13]

SIP (sickness impact profile) är en generisk test som består av 189 frågor fördelade på 14 kategorier. Tre av kategorierna (45 frågor) kan sammanföras till en fysisk domän, fyra kategorier (48 frågor) kan sammanföras till en psykosocial domän och de resterande fem kategorierna ingår i den totala SIP-score angivelsen. [4,9]

Referenser

1. Galen Research and Consultancy. The Nottingham Health Profile User's Manual: Hunt and McKenna, Southern Hey,UK; 1991.
2. EuroQol Group. EQ-5D User Guide. Rotterdam, The Netherlands; 1996.
3. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. San Francisco: Jossey-Bass; 1987.
4. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976;14(1):57-67.
5. Colaizzi P. Psychological research as the phenomenologist views it. In: Valle RS KM, editor. *Existential-Phenomenological Alternatives for Psychology*. New York, NY: Oxford University Press; 1978.
6. Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods of the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford, NY: Oxford University Press; 1997.
7. Hobi V. *Basler Befindlichkeitsskala*. Weinheim, Beltz; 1985.
8. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis*. *Osteoporos Int* 1999;10(2):150-60.
9. Pollard WE, Bobbitt RA, Bergner M, Martin DP, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: reliability of a health status measure. *Med Care* 1976;14(2):146-55.
10. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): A reliable and valid disease-targeted measure of health related quality-of-life (HRQOL) in osteoporosis. *Qual Life Res* 2000;9:767-74.
11. Torrance G. Social preferences for health states: an empirical evaluation of three measurement techniques. *Socio-Econ Plan* 1976;10:129-36.
12. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine* 2000;25(24):3130-9.
13. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
14. Williams A. The role of the Euroqol Instrument in QUALY calculations. Report No: Paper 130. York: The University of York, Centre for Health Economics; 1995.
15. Zerssen D, Koeller D, Rey E. Die Befindlichkeitsskala (Bf-S) ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. *Arzneimittel Forsch* 1970;20:915-8.

Appendix 4 Hälsoekonomi

Appendix 4.1 Försäljningsutveckling 1995–2001 av läkemedel med osteoporos som indikation

Tabell A4.1 Försäljning av läkemedel med osteoporos som inregistrerad indikation 1995–2001, Sverige i miljoner kronor.¹

Läkemedel	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
1. Kalcium–D-vitamin	33,6	46,8	59,5	75,1	93,3	105,3	116,8
2. Östrogenpreparat	283,7	349,5	323,5	393,5	418,1	446,2	431,2
3. Raloxifen (Evista)	0	0	0	1,9	10,8	14,8	17,6
4. Etidronat (Didronate)	6,0	30,7	28,5	10,5	17,1	21,3	27,2
5. Alendronat (Fosamax)	6,0	30,5	32,7	40,0	47,6	53,1	64,3
6. Risedronat (Optinate)	0	0	0	0	0,2	9,8	16,1
7. Nandrolon (Deca-Durabol)	1,0	0,9	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6
8. Tibolon (Livial)	0	0	0	0	9,0	32,4	31,9
	330,3	458,4	444,9	521,7	596,7	683,5	705,7

¹ Tabellen visar hur försäljningen av läkemedel (AUP) med indikationen osteoporos har utvecklats under perioden 1995–2001 (Apoteket AB). Grupperna 1 till 7 definieras utifrån följande ATC-koder: Grupp 1 = A12AA04, A12AA06, A12AX00; Grupp 2 = G03CA03, G03CA57, G03DA02, G03DC05, G03FA01, G03FA12, G03FB05, G03FB06, G03FB09, G03FB11; Grupp 3 = G03XC01; Grupp 4 = M05BA01, M05BB01; Grupp 5 = M05BA04; Grupp 6 = M05BA07; Grupp 7 = A14AB01; Grupp 8 = G03DC05.

Av dessa är det grupp 3–6 som i huvudsak endast har osteoporos som indikation enligt FASS medan de preparaten i grupp 2 framför allt förskrivs pga klimateriebesvär. Hur stor del av läkemedelsförsäljningen i grupperna 1–2 som avser osteoporos är osäkert. Enligt diagnos-receptundersökningen förskrivs medelstarka östrogener i cirka 1 procent av fallen på indikationen osteoporos. Det skulle betyda att östrogenförsäljningen på indikationen osteoporos är cirka 4 miljoner kronor 2001. Den totala försäljningen ökade under perioden 1995–2001 från cirka 330 till 706 miljoner kronor, medan försäljningen i grupp 3–6 ökade från 12 till 125 miljoner kronor.

Den totala försäljningen har fördubblats under perioden och försäljningen av ”rena” osteoporospreparat (grupp 3–6) har ökat med en faktor 10. Ökningen kan till stor del förklaras av introduktion av nya läkemedel (t ex alendronat 1995 och raloxifen 1998).

Appendix 4.2 Antalet förlorade levnadsår till följd av höftfrakturer

I tabellerna nedan presenteras en uppskattning av antalet förlorade levnadsår till följd av höftfraktur för kvinnor respektive män. Antalet frakturer i olika åldrar beräknas baserat på incidensen i Stockholms län (1990) multiplicerat med antalet individer i olika åldrar. I tabellerna anges mortalitet i antal individer per 1 000 som dör under ett år. Mortalitet i samband med höftfraktur baseras på samtliga patienter med fraktur i Stockholm län 1990 (Stockholm läns landstings slutenvårdsdatabas) medan normal mortalitet och förväntad överlevnad är hämtad från Statistiska centralbyrån (SCB, 2001). Ingen överdödighet antas existera i åldern 50–64 och i åldern 95 år och äldre. Antalet förlorade år till följd av frakturen beräknat som antalet individer som avlider till följd av fraktur multiplicerat med förväntad livslängd

Tabell A4.2.1 En uppskattning förlorade år till följd av höftfraktur, kvinnor.

Åldersgrupp	Antal frakturer per år	Mortalitet per 1 000 efter fraktur	Mortalitet per 1 000 utan fraktur	Överdödlighet per 1 000	Återstående medellivslängd	Antal förlorade år
50–54	157	3	3	0	31	0
55–59	232	4	4	0	27	0
60–64	341	7	7	0	22	0
65–69	539	69	11	59	18	574
70–74	1 250	156	18	137	14	2 454
75–79	2 331	202	33	169	11	4 225
80–84	3 286	257	62	195	8	4 926
85–89	3 508	316	114	201	5	3 734
90–94	1 690	427	196	231	4	1 414
95–	421	414	414	0	2	0
S:a förlorade år						17 327

Tabell A4.2.2 En uppskattning förlorade år till följd av höftfraktur, män.

Åldersgrupp	Antal frakturer per år	Mortalitet per 1 000 efter fraktur	Mortalitet per 1 000 utan fraktur	Överdödlighet per 1 000	Återstående medellivslängd	Antal förlorade år
50–54	82	4	4	0	27	0
55–59	232	7	7	0	23	0
60–64	260	12	12	0	19	0
65–69	290	140	20	120	15	515
70–74	527	264	34	231	11	1 383
75–79	924	333	57	276	8	2 158
80–84	1 147	404	97	307	6	2 131
85–89	943	413	160	253	4	1 014
90–94	433	476	249	228	3	292
95–	83	482	482	0	2	0

S:a förlorade år 7 493

Om samtliga höftfrakturer under 1 år undviks uppgår antalet vunna levnadsår till cirka 25 000. Om endast samtliga osteoporosrelaterade höftfrakturer (85 procent av samtliga frakturer) undviks uppgår antalet vunna levnadsår till cirka 21 500. Svårigheten i dessa beräkningar är att veta vilken dödlighet som en höftfrakturpopulation skulle ha haft om en fraktur inte hade inträffat. Beräkningarna baseras på antagandet att dödligheten utan fraktur skulle vara likvärdig med dödligheten i en normal population. Detta är inte klarlagt och studier har visat att mortaliteten kan vara högre än i en normal population. Resultaten bör därför tolkas som en övre gräns för den potentiella överlevnadsvinsten.

Appendix 5

Sökstrategier

Sökstrategier för riskfaktorer

Medline 1966–2001 (jun)

Risk factors Risk predictor: (TW)	AND *Osteoporosis / epidemiology / etiology * Fractures / epidemiology	AND	Epidemiologic Studies	NOT	Review (PT) Letter (PT) Editorial (PT) News (PT) Review (PT) Case Report Accidents, aviation Accidents, traffic
--------------------------------------	---	-----	-----------------------	-----	--

Medline 1966–2000 (dec)

Alcohol Drinking Smoking Caffeine Coffee	AND Osteoporosis / prevention and control / rehabilitation / therapy / etiology / complications / chemically induced Bone Density Bone and Bones (1966–89) Accidental Falls Fractures / etiology / prevention and control	AND	RCT (PT) Meta-Analysis (PT) CCT (PT) Random Allocation Double-blind Method Single-blind Method Placebos Cohort Studies Case-control-Studies Cross-sectional Studies Prospective Studies AND cohort (TW) Follow-up Studies AND control: (TW) Longitudinal Studies	NOT	Editorial (PT) Letter (PT) News (PT) Comment (PT)
---	--	-----	--	-----	--

Medline 1966–2000 (dec)

*Alcohol Drinking	AND	Osteoporosis	AND	RCT (PT)	NOT	Editorial (PT)
*Smoking				Meta-Analysis (PT)		Letter (PT)
*Coffee				CCT (PT)		News (PT)
*Caffeine				Random Allocation		Comment (PT)
alcohol (TI)				Double-blind Method		
smoking (TI)				Single-blind Method		
coffee (TI)				Placebos		
caffeine (TI)				Cohort Studies		
				Case-control-Studies		
				Cross-sectional Studies		
				Prospective Studies		
				AND cohort (TW)		
				Follow-up Studies		
				control: (TW)		
				Longitudinal Studies		

Medline 1966–2002 (jan)

Alcohol Drinking	AND	Bone Density	AND	Epidemiologic Studies
Smoking		Osteoporosis		cohort (TW)
				prospective (TW)

Fortsätter på nästa sida

Medline 1966–2002 (juli)				
Selenium	AND	Osteoporosis	NOT	Letter (PT)
Aluminium		Fractures / diet therapy		Editorial (PT)
Cadmium		/ epidemiology		Review (PT)
Magnesium AND Epidemiologic Studies		/ etiology		Case Report
Vitamin A		/ nursing		
sunlight (TW)		/ prevention and control		
Vitamin D AND Epidemiologic Studies AND Risk Factor		/ rehabilitation		
Risk				
EmBase 1974–2002				
Sun Exposure	AND	Bone Mineral	AND	risk (TW)
Vitamin D Deficiency		Bone Density		
		Osteoporosis	AND	prospective (TW)
		fracture? (TW)		cohort (TW)
				Controlled Study
Medline 1966–2002 (sept)				
Glucocorticoids, topical	AND	Osteoporosis	AND	topical (TW)
		Bone Density		ointment (TW)
		Fractures		lotion (TW)
EmBase 1974–2002 (sept)				
Glucocorticoid	AND	Topical (TW)	AND	Bone Mass
				Bone Density
				osteoporosis (TW)
				fracture? (TW)

Medline 1966–2001 (febr)				
Genetic Predisposition to Disease predisposition (TW) susceptibility (TW) heritable (TW) hereditary (TW) heredity (TW) familial (TW) families (TW)	AND	Osteoporosis / genetics	NOT	Case Report Editorial (PT) Comment (PT) News (PT)
Medline 1966–2001 (dec)				
Heparin Heparin, low-molecular- weight	AND	Osteoporosis Bone Density	NOT	Letter (PT) Editorial (PT) News (PT) Comment (PT)
Medline 1966–2002 (febr)				
Warfarin	AND	Fractures / chemically induced / etiology Fractures AND Risk Factors Risk	AND	Fractures
Warfarin / adverse effects	AND	Fractures		

Fortsätter på nästa sida

Medline 1966–2001 (okt)				
Lactation	AND	Bone Density Osteoporosis	NOT	Editorial (PT) Letter (PT) Case Report
Medline 1966–2002 (juni)				
Anorexia Anorexia Nervosa	AND	Bone Density Osteoporosis Fractures	AND	Clinical Trial (PT) Epidemiologic Studies cohort (TW) prospective (TW)
Medline 1966–2003 (feb)				
physical inactivity (TW)	AND	Osteoporosis Fractures/etiology Bone Density		
Medline 1966–2003 (feb)				
Ascorbic Acid	AND	Bone Density Osteoporosis Fractures		

Medline 1966–2003 (feb)

Menopause AND Age Factors AND Fractures AND Epidemiologic Studies
 AND AND Osteoporosis AND cohort (TW)
 AND AND Bone Density AND prospective (TW)

SciSearch 1990–2003 (feb)

CR=Gardsell P, 1991, AND Menopause AND Age
 P429, J Bone Miner Res AND AND Menopausal

Söktermerna i Medline har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall av subheadings (/).
 TW= textord, PT= publication type, *= med fokus på söktermen, := trunkering.

För Embase har den databasens specifika nyckelord använts samt i förekommande fall textord.

Begränsningar till humanstudier samt till publiceringsspråken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts redan i sökningen.

Sökstrategier för diagnostik

Medline 1995–2002 (aug)

Densitometry AND Bone Density AND Fractures AND Sensitivity and Specificity NOT /therapeutic use
 Ultrasonography AND Osteoporosis AND Osteoporosis AND Quality Control /drug therapy
 Tomography /radiography AND /diagnosis AND Reference Values Editorial (PT)
 /ultrasonography /radiography AND /ultrasonography AND Epidemiologic Studies Letter (PT)
 AND Comparative Study News (PT)
 AND Clinical Trial (PT) Case Report
 AND prospective (TW)
 AND cohort (TW)

Medline 1995–2002 (aug)

Predictive Value of Tests AND Bone Density AND Fractures AND Epidemiologic Studies
 Prognosis AND Osteoporosis AND AND prospective (TI)
 predict (TW)
 predicting (TW)
 predictor (TW)
 predictors (TW)

Medline 1966–2001 (dec)

Calcaneus AND Calcaneus
 /ultrasonography / anatomy and histology

Medline 1966–2001 (dec)

Seasons seasonal (TI) AND Bone Density AND prospective (TW)
 AND cohort (TW)
 AND Epidemiologic Studies
 AND Clinical Trial (PT)

Medline 1966–2002 (feb)				
seasonal (TI)	AND	bone (TI)		
Medline 1966–2002 (feb)				
Jaw	AND	Bone Density Osteoporosis	AND	Sensitivity and Specificity Forecasting Observer Variation Feasibility Studies Reproducibility of Results Regression Analysis Clinical Trial (PT)
			NOT	implant (TI) implants (TI)

Söktermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i vissa fall subheadings (/).
 TW = textord, TI = titel, PT = publication type

Sökstrategier för biologiska markörer

Medline 1966–2000 (nov)

*Biological Markers biological marker: (TW) biochemical marker: (TW)	AND	Osteoporosis Bone Density Fractures / prevention and control / epidemiology / etiology Fractures AND risk factor (TW) predict: (TW)	AND	Sensitivity and Sensitivity Clinical Trial (PT) Comparative Study Epidemiological Studies	NOT	Osteoporosis /drug therapy /prevention and control /therapeutic use Case Report Editorial (PT) Letter (PT) News (PT)
--	-----	--	-----	--	-----	---

Medline 2000 (dec)–2002 (nov)

*Biological Markers Biological Markers AND markers (TI)	AND	Osteoporosis Fractures Bone Density	AND	Osteoporosis Fractures Bone Density	AND	Clinical Trial (PT) Epidemiological Studies prospective (TW) cohort (TW)
--	-----	---	-----	---	-----	---

Medline 1966–2001 (dec)

Seasons seasonal (TI)	AND	Biological markers	AND	Bone Resorption Bone Remodeling Bone Development
--------------------------	-----	--------------------	-----	--

Söktermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/).

[* = med fokus på termen, ; = trunkering]

TW = Textord, TI = Titel, PT (publication type).

Begränsningar till humanstudier samt till publiceringsspråken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts i sökningen.

Sökstrategier för fysisk träning

Medline 1966–2001 (aug)

	AND	Osteoporosis / prevention and control / rehabilitation / therapy / etiology / complications / chemically induced	AND	RCT (PT) Meta-Analysis (PT) CCT (PT) Random Allocation Double-blind Method Single-blind Method Placebos Case-control Studies Cohort Studies Cross-sectional Studies Longitudinal Studies AND control: (TW) Follow-up Studies AND control: (TW) Prospective Studies AND control: (TW)	NOT	Editorial (PT) Letter (PT) News (PT) Comment (PT)
Exercise Exercise Therapy Sports Dancing Physical Education and Training Equilibrium	AND					

Medline 1966–2001 (dec)

	AND	Osteoporosis Bone Density Bone and Bones (1966–89) Accidental Falls Fractures / prevention and control / etiology	AND	RCT (PT) Meta-Analysis (PT) CCT (PT) Random Allocation Double-blind Method Single-blind Method Placebos Cohort Studies Case-control Studies Cross-sectional Studies Comparative Study cohort (TW) prospective (TW)	NOT	Editorial (PT) Letter (PT) News (PT) Comment (PT) Review (PT)
Physical Endurance Exertion Physical Fitness physical activity (TI)	AND					

Medline 1966–2001 (sept)

Exercise AND Osteoporosis Editorial (PT)
Exercise Therapy Bone Density Letter (PT)
Sports Bone and Bones (1966–89) NOT Reviews (PT)
Dancing
Equilibrium
Physical Education and Training
Clinical Trial (PT)
Cohort Studies
Case-control Studies
Cross-sectional Studies
control (TW)
controls (TW)

Medline 1966–2001

Equilibrium AND Accidental Falls RCT (PT)
/ prevention and control Epidemiologic Studies
prospective (TW)
cohort (TW)

balance (TW) AND training (TW) AND Fractures

*Equilibrium AND normal (TI) AND Reference Values
/ physiology healthy (TI)

Medline 2001–2002 (apr)

Accidental Falls AND RCT (PT)
/ prevention and control

Medline 1966–2002 (maj)

vibration (TW) AND Osteoporosis

Söktermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/).
TW = textord, PT = publication type, *med focus på söktermen, ; trunkering.
Begränsningar till humanstudier samt till publiceringsspråken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts i sökningen.

Sökstrategier för kost

Medline 1966–2000 (dec)

Calcium, dietary	AND	Osteoporosis	AND	RCT (PT)	NOT	Vitamin D
Food		/ prevention and control		Meta-Analysis (PT)		Calcium
Diet		/ rehabilitation		CCT (PT)		Editorial (PT)
Food Habits		/ therapy		Random Allocation		Letter (PT)
Life Style		/ etiology		Double-blind Method		News (PT)
		/ complications		Single-blind Method		Comment (PT)
		/ chemically induced		Placebos		
		Bone Density		Case-control Studies		
		Bone and Bones (1966–89)		Cohort Studies		
		Accidental Falls		Cross-sectional Studies		
		Fractures		Follow-up Studies		
		/ etiology		Longitudinal Studies		
		/ prevention and control		Prospective Studies		
		Osteoporosis / diet therapy				

Medline 1966–2002 (maj)

Food	AND	Osteoporosis	AND	Clinical Trial (PT)	NOT	Letter (PT)
Diet		Bone Density		Meta-Analysis (PT)		Editorial (PT)
Nutrition Assessment		Fractures		Epidemiologic Studies		Review (PT)
Dietary Proteins		/ prevention and control		prospective (TW)		Case Report
Vegetable Proteins				cohort (TW)		

Sökttermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/).
 TW = textord, PT = publication type.
 Begränsningar till humanstudier samt till publiceringspräken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts i sökningen.

Sökstrategier för läkemedelsbehandling

Medline 1966–2000 (nov)

	AND	Osteoporosis	AND	RCT (PT)	NOT	Letter (PT) Editorial (PT) News (PT) Comment (PT)
Alendronate				CCT (PT)		
Clodronic Acid				Meta-Analysis (PT)		
Diphosphonates		Fractures		Random Allocation		
Etidronate Disodium		/ prevention and control		Double-blind Method		
ibandronate (TW)		/ etiology		Single-blind Method		
pamidronate (TW)		/ epidemiology		Placebos		
risedronate (TW)						
zoledronate (TW)		Bone Remodeling				
Calcitonin		/ drug effects				
Vitamin D						
Calcium		Bone Density				
Fluorides		/ drug effects				
Somatotropin						
Hormone Replacement Therapy						
Estrogens / therapeutic use						
Selective Estrogen Receptor Modulators						
raloxifene (TW)						
tibolone (TW)						
ipriflavone (TW)						
Parathyroid Hormones						
Pituitary Hormone-Releasing Hormones						
Somatomedins						
Hydrochlorothiazide						
Anticholesteremic Agents						

Medline 1999–2001 (okt)

Diphosphonates
Zoledronic Acid (SN)
zoledronate (TW)
zoledronate (TW)
ibandronate (TW)
Ibandronic Acid (SN)
pamidronate (TW)
risedronate (TW)
Risedronic Acid (SN)
Calcitonin
Calcium
Calcium, dietary
Vitamin D
Fluorides
Hydrochlorothiazide
Somatotropin
Parathyroid Hormones
Insulin Like Growth Factor

AND fracture: (TW)

AND

RCT (PT)
Meta-Analysis (PT)

Fortsätter på nästa sida

Medline 2001–2002 (okt)			
Diphosphonates	AND	Fractures	AND RCT (PT)
Etidronic Acid			
Zoledronic Acid (SN)			
zoledronate (TW)			
zolendronate (TW)			
Calcitonin			
Calcium / therapeutic use			
Vitamin D / therapeutic use			
Fluorides			
Parathyroid Hormones / therapeutic use			
Somatotropin			
Insulin Like Growth Factor I			
Hydrochlorothiazide			
Medline 2000–2001 (okt)			
Parathyroid Hormones / therapeutic use	AND	Osteoporosis Bone Density	AND Clinical Trial (PT)
Medline 1966–2002 (maj)			
Etidronic Acid	AND	Osteoporosis, postmenopausal Bone Density AND Postmenopause	AND RCT (PT)

Medline 1995–2001 (feb)

Hormone Replacement Therapy Estrogens / therapeutic use	AND	Osteoporosis Fractures / prevention and control / etiology / epidemiology Bone Remodeling / drug effect Bone Density / drug effect	AND	RCT (PT) Meta-Analysis (PT) CCT (PT) Random Allocation Double-blind Method Single-blind Method Placebos Cohort Studies Case-control Studies Cross-sectional studies cohort (TW) controlled (TW) controls (TW) control (TW)	NOT	Letter (PT) Editorial (PT) News (PT) Comment (PT) Case Report
--	-----	--	-----	---	-----	---

Medline 1966–2002 (jan)

*Estrogen Replacement Therapy	AND	Fractures / prevention and control	AND	RCT (PT) Clinical Trial (PT) Epidemiologic Studies cohort (TW) prospective (TW)	NOT	Review (PT)
-------------------------------	-----	---------------------------------------	-----	---	-----	-------------

Fortsätter på nästa sida

Medline 1966–2003 (jan)

Vitamin K
 AND
 Osteoporosis
 Fractures
 Bone Density
 AND
 Clinical Trial (PT)
 RCT (PT)
 Comparative Study
 Epidemiologic Studies
 control (TW)

Medline 1966–2002 (okt)

Bicarbonates / therapeutic use
 / administration and dosage
 Magnesium / therapeutic use
 / administration and dosage
 Strontium / therapeutic use
 / administration and dosage
 Statins (TW)
 AND
 Fractures
 Osteoporosis
 Bone Density
 AND
 Clinical Trial (PT)

Bicarbonates / therapy
 Magnesium
 AND
 Osteoporosis / therapy
 Fractures / prevention
 and control
 AND
 Clinical Trial (PT)

Medline 1966–2003 (feb)

Hormone Replacement Therapy
 AND
 Adrenal Cortex
 Hormones
 Steroids
 AND
 Osteoporosis
 AND
 Fractures
 fracture (TW)
 Bone Density
 AND
 RCT (PT)

Söktermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt subheadings (/) i förekommande fall.
 TW = textord, PT = publication type, * med focus på söktermen.
 Begränsningar till humanstudier samt till publiceringspräken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts i sökningen.

Sökstrategier för fallprevention

Medline 2001–2003 (jan)

Accidental Falls / prevention AND Aged: 65+ AND RCT (PT)

and control

Söktermerna, som använts för Medline, har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/).

TW=textord, PT= publication type, *=med focus på söktermen, :=trunkering

Sökstrategier för höftskydd

Medline 2000–2003 (feb)

hip protector: (TW) AND RCT (PT)

Söktermerna, som använts för Medline, har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/). TW=textord, PT= publication type, *=med focus på söktermen, :=trunkering

Sökstrategier för rehabilitering efter fraktur

Medline 1966–2002 (feb)	
Orthotic Devices	AND osteoporosis (TW) Spinal Fractures Fractures AND vertebrae (TW)
Cinahl 1982–2002 (feb)	
Orthoses	AND Osteoporosis AND fractures (TW) Ambulations Aids accidental falls (TW)
Cats 1985–2002 (feb)	
Orthotic Devices	AND Osteoporosis AND falls (TW) Mobility Aids fracture (TW)
Medline 1966–2002 (feb)	
Walkers	AND Fractures / prevention and control Accidental Falls
Medline 1966–2002 (feb)	
Pain Back Pain	AND Osteoporosis AND Rib Fractures Spinal Fractures
painful (TW)	AND osteoporotic (TW) AND compression AND fracture (TW)
pain (TW)	AND Spinal Fractures AND / therapy Letter (PT)
painful (TW)	AND Spinal Fractures AND / drug therapy Editorial (PT)
	AND / therapeutic use Review (PT) Case Report

Medline 1966–2002 (feb)			
vertebroplasty (TW)	AND	prospective (TW) cohort (TW) Epidemiologic Studies Treatment Outcome	
EmBase 1974–2002 (feb)			
Rehabilitation	AND	Hip Fracture	AND Occupational Therapist Occupational Therapy physiotherapist (TW)
Cats 1985–2002 (feb)			
rehabilitation (TW) physiotherapy (TW) occupational therapy (TW)	AND	femoral fractures (TW)	
Cinahl 1982–2002 (feb)			
Physiotherapist: (TW) Therapist: (TW) Nurse: (TW)	AND	Femoral Fractures / rehabilitation	
Medline 1966–2002 (apr)			
Hip Fractures / rehabilitation	AND	Clinical Trial (PT) prospective (TW) cohort (TW)	

Fortsätter på nästa sida

Medline 1998–2002 (aug)					
Fractures / rehabilitation Activities of Daily Living Early Ambulation Occupational Therapy Critical Pathways Rehabilitation Nursing rehabilitation (TW) multidisciplinary (TW)	AND	Fractures	AND	Clinical Trial (PT) Epidemiologic Studies (PT) cohort (TW) prospective (TW)	NOT Case Report Editorial (PT) Letter (PT)
Medline 1966–2002 (aug)					
Physical Therapy Physical Therapy Techniques Exercise Movement Techniques	AND	fracture: (TI) AND vertebral (TI) Spinal Fractures AND vertebral (TW) vertebrae (TW)			
EmBase 1974–2002 (aug)					
Vertebrae Fracture	AND	Physiotherapy Rehabilitation			
Medline 1966–2002 (febr)					
*Patient Education	AND	Osteoporosis	AND	prospective (TW) cohort (TW) Clinical Trial (PT)	
<p>Söktermerna, som använts för Medline och Cinahl, har utgjorts av MeSH-termer. (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/). För EmBase och Cats har specifika nyckelord för dessa databaser använts. TW=textord, PT= publication type. *=med focus på söktermen, :=trunkering</p> <p>Begränsningar till humanstudier samt till publiceringspråken engelska, tyska, franska och de skandinaviska språken har oftast gjorts i sökningen.</p>					

Sökstrategier för livskvalitet

Medline 1966–2003 (jan)

Quality of Life AND Fractures AND questionnaire (TW)
Osteoporosis SF (TW)

Medline 1966–2003 (jan)

Quality of Life AND Hip Fractures AND Age >45 years
Spinal Fractures

Söktermerna har utgjorts av MeSH-termer (NLM:s kontrollerade nyckelord, Medical Subject Headings), om inget annat anges, och undergrupper i MeSH-hierarkin har inkluderats, samt i förekommande fall subheadings (/).
TW = textord, PT = publication type.