

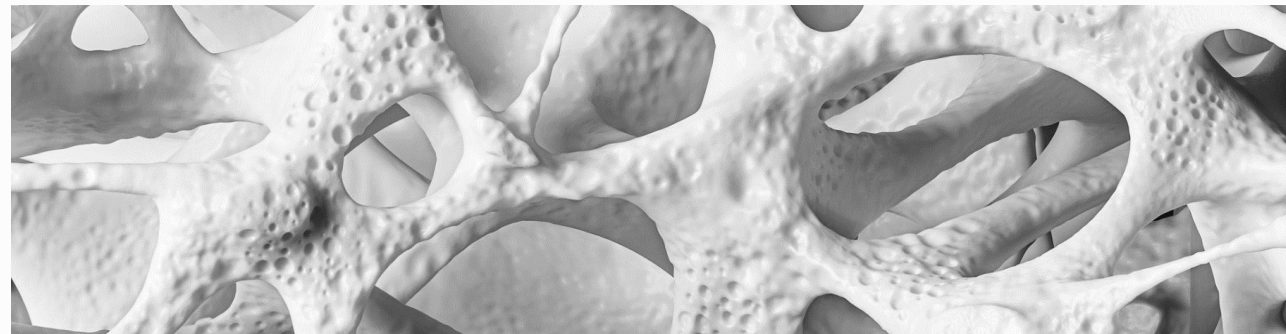
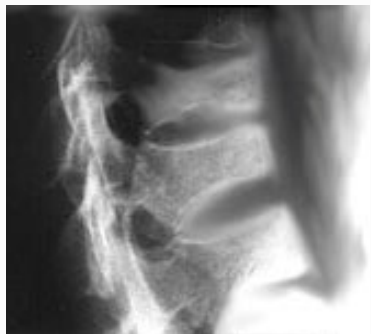


UNIVERSITY OF GOTHENBURG

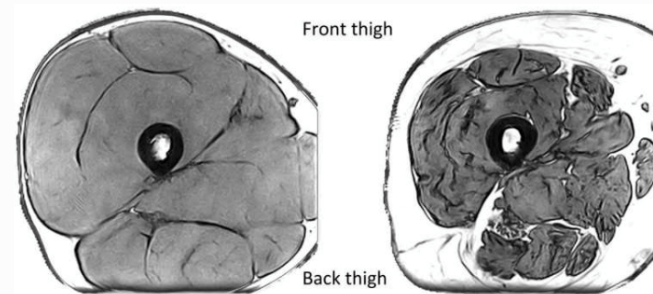
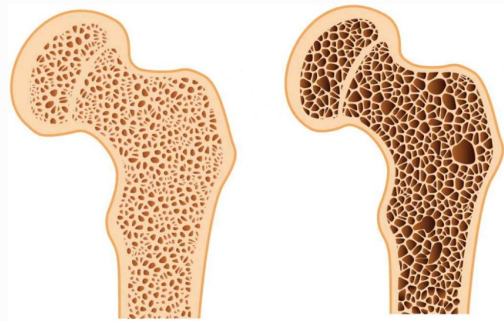
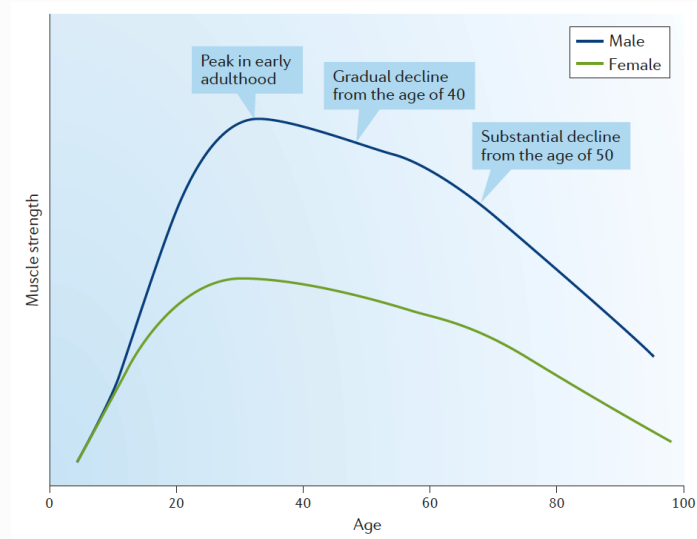
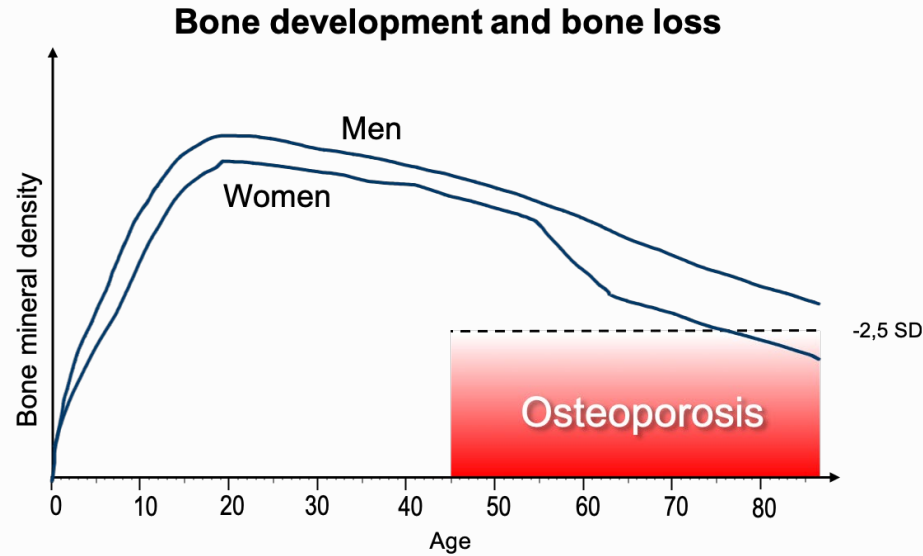


REGION
VÄSTRA GÖTALAND
SAHLGRENKA UNIVERSITY HOSPITAL

Hur förebygger man bäst osteoporosfrakturer - vad säger evidensen?

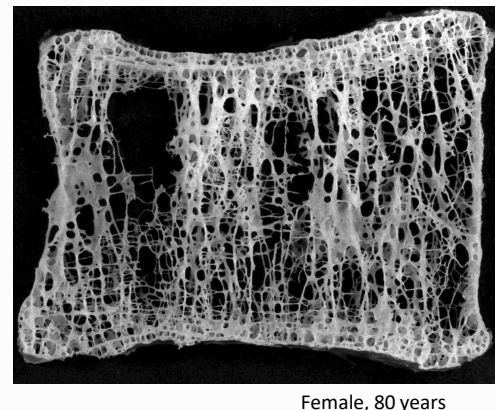
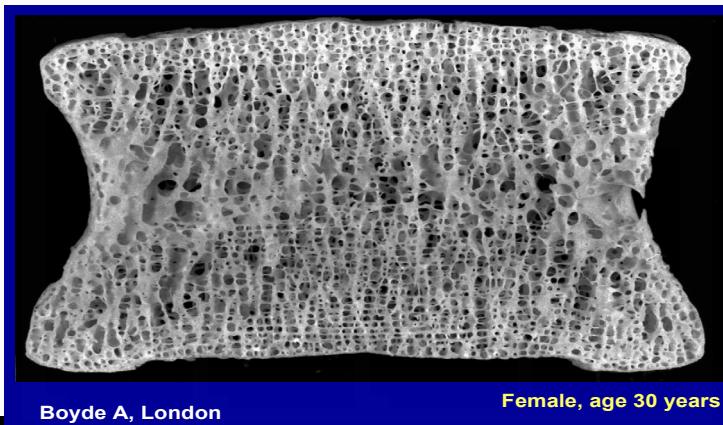


Changes in bone & muscle with ageing



Osteoporosis

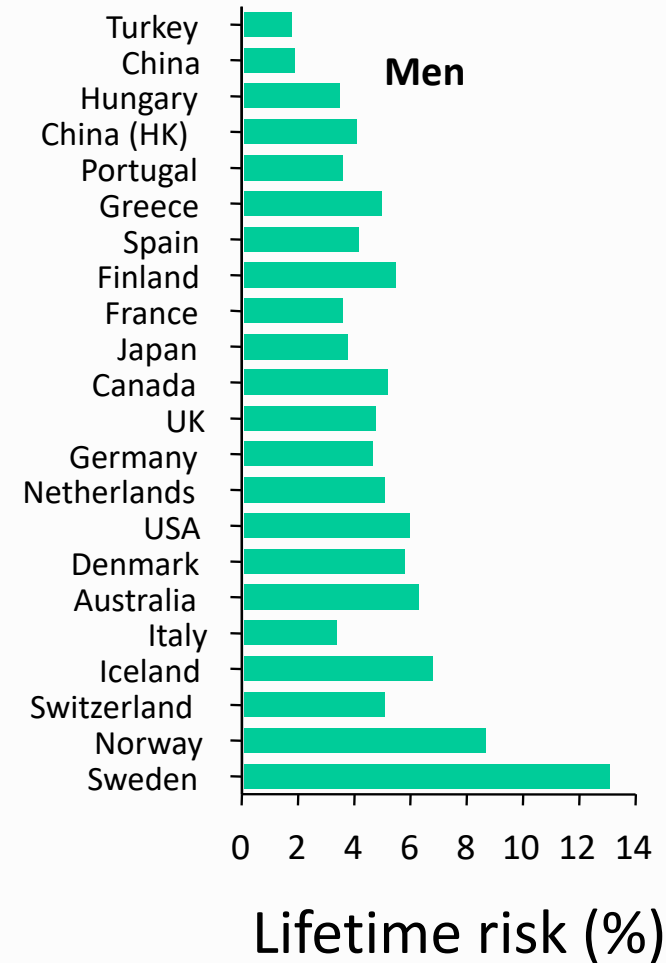
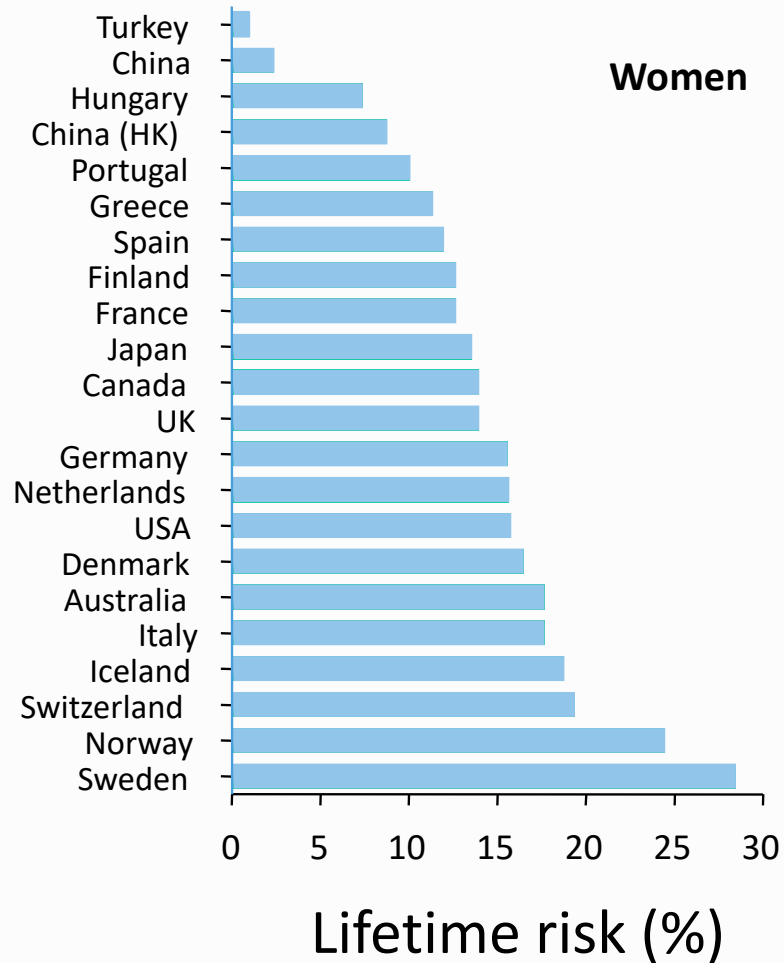
- Systemic skeletal disease characterized by
 - Low bone mass
 - Inferior bone microarchitecture
 - Reduced bone strength
 - Increased fracture risk



NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785–95

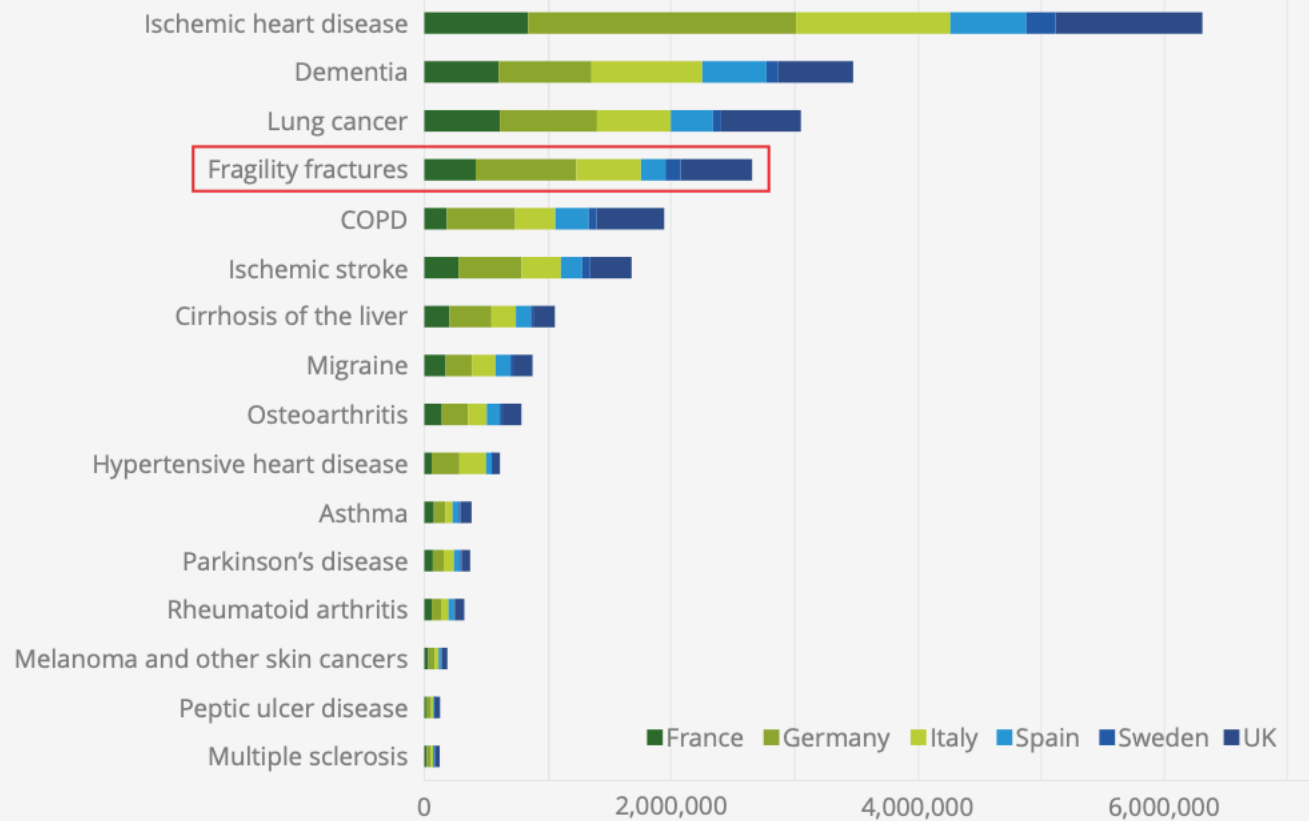
Lorentzon & Cummings, Journal of Internal Medicine, 2015, 277; 650–661

Life-time risk of hip fracture



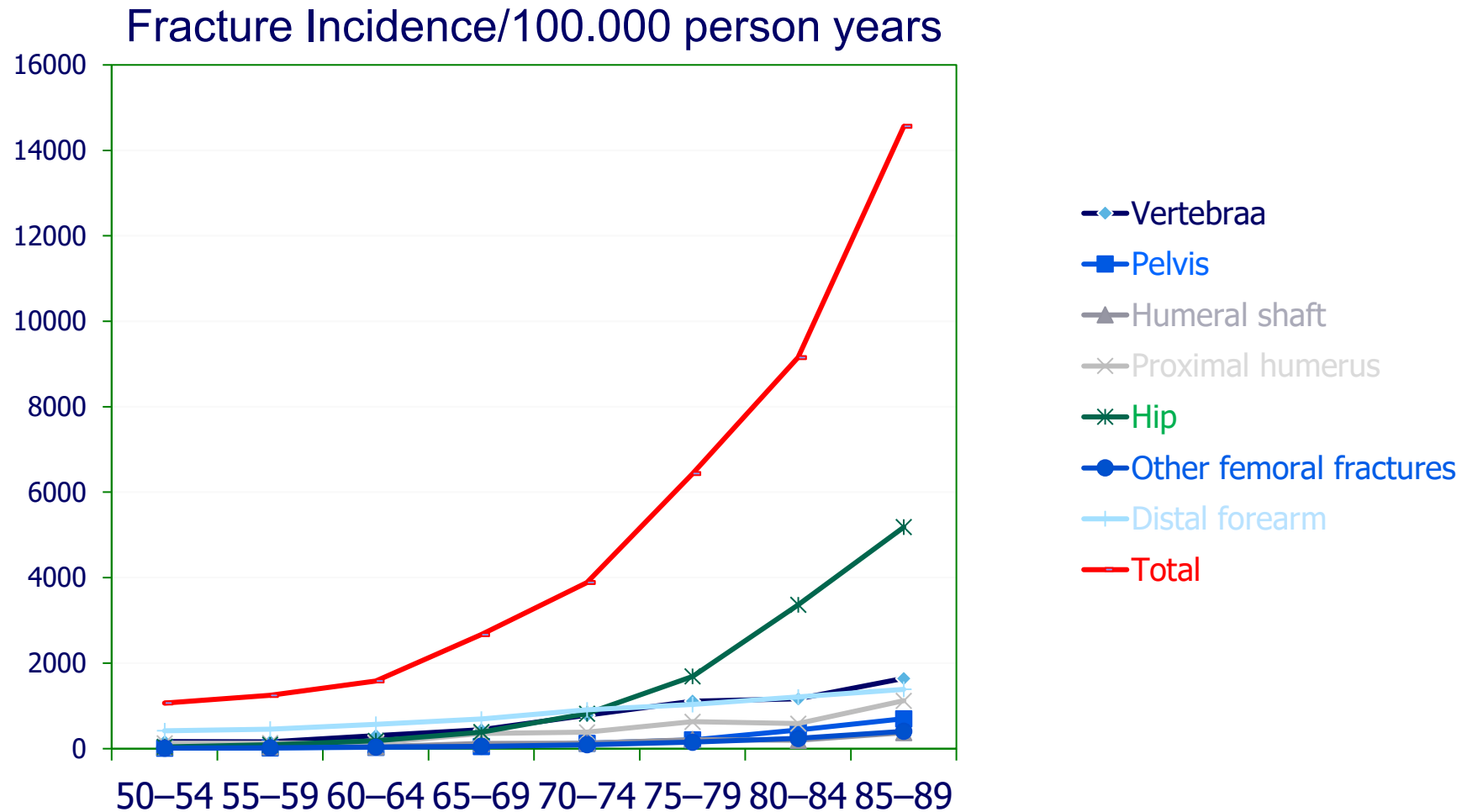
Frakturer: 4e viktigaste orsaken till sjuklighet i EU6

Country contribution to total disability-adjusted life years (DALYs) by disease in the EU6 in 17 selected diseases



The International Osteoporosis Foundation. Broken bones, broken lives. A roadmap to solve the fragility fracture crisis in Europe. 2018.

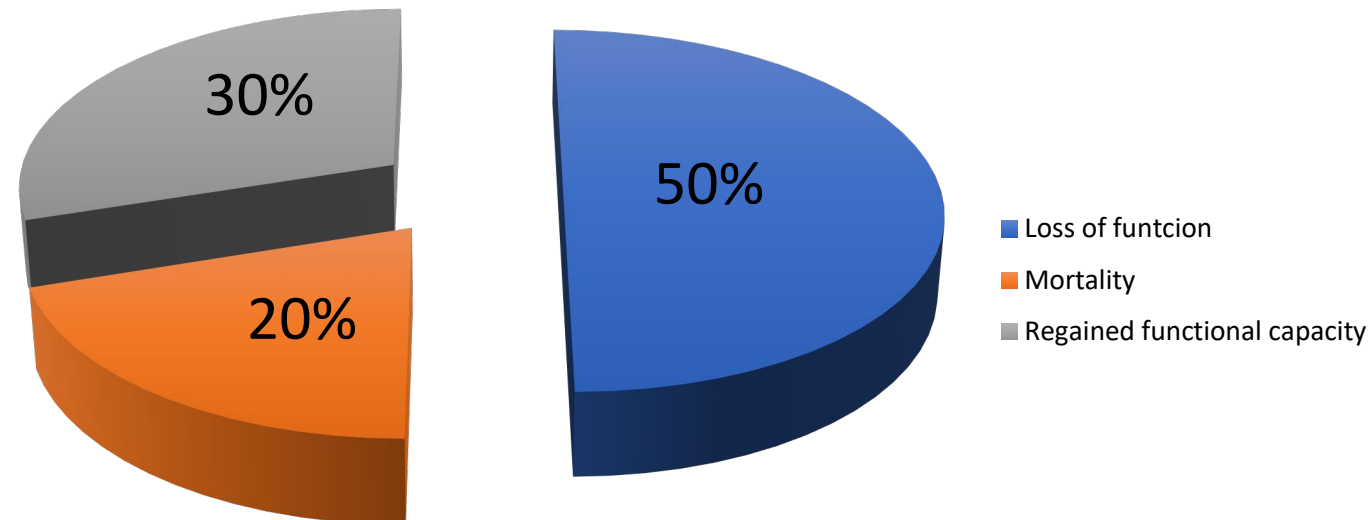
Fracture Incidence in Swedish Women



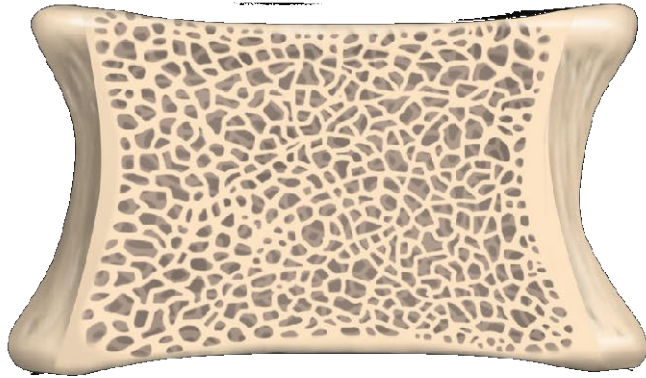
Outcomes After Hip Fracture

- From a population of 230,000 residents, 1429 consecutive hip fracture patients were studied with regard to their social and physical functions both before sustaining the fracture and 1 year later.

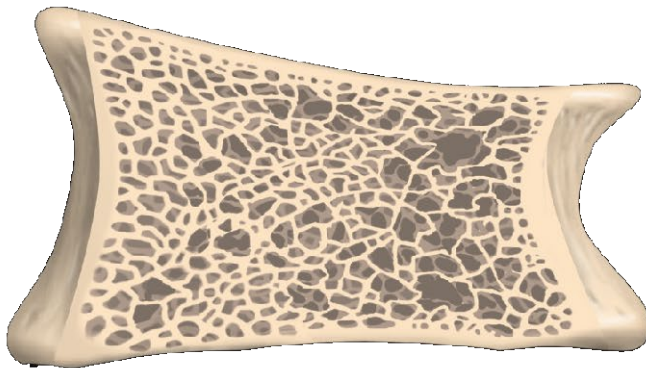
Outcome 1 year after hip fracture



Kotfrakturer

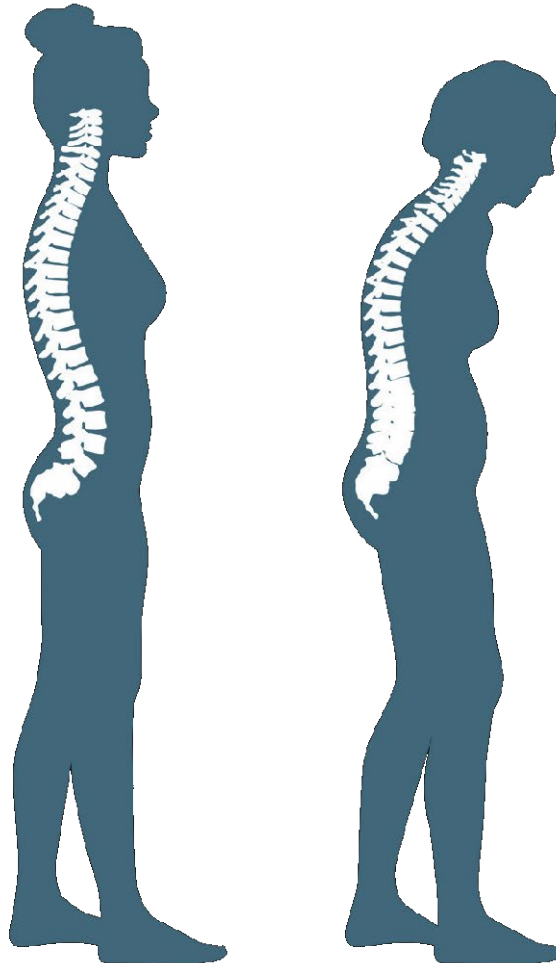


Normal trabeculae



Osteoporosis

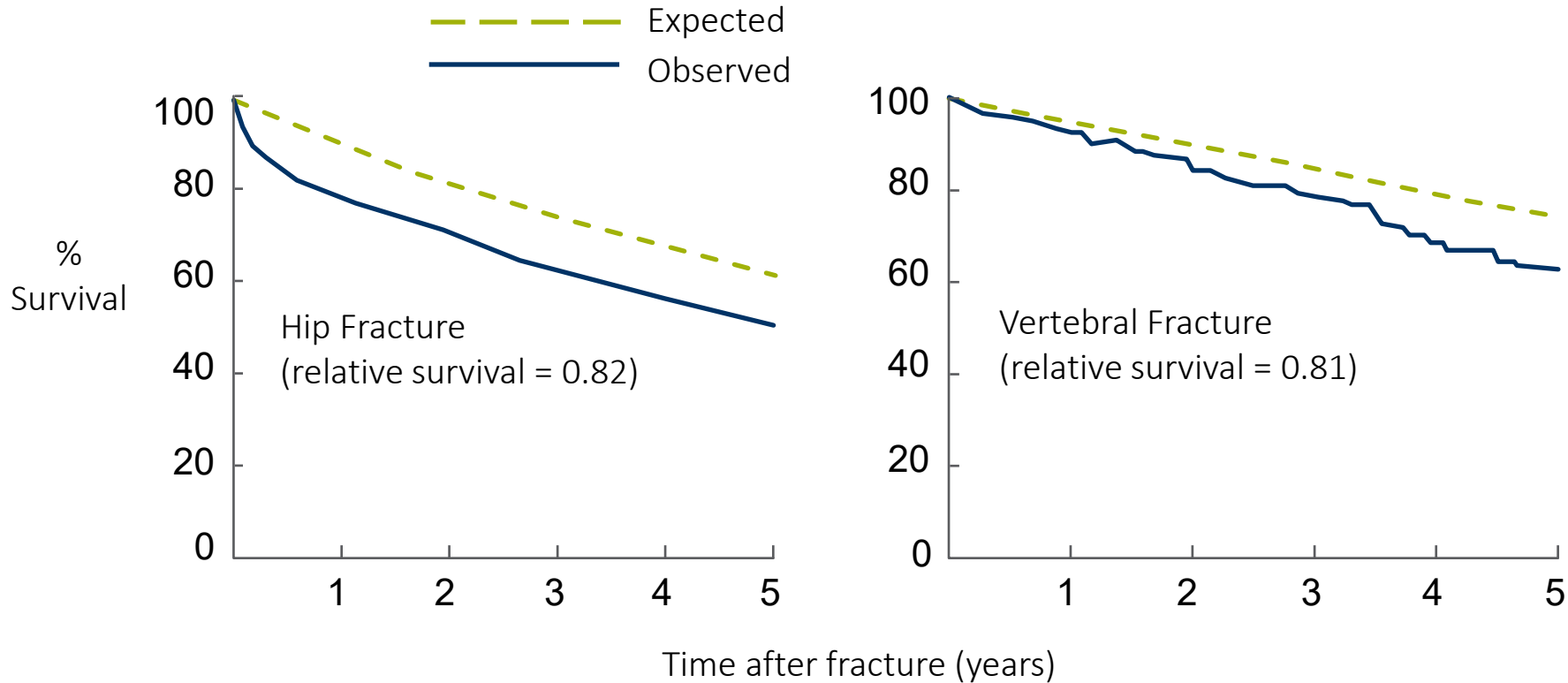
<20% av inträffade kotfrakturer diagnosticeras i vården



Orsakar

- Lidande
- Ofta kronisk smärta
- Nedsatt funktionsförmåga
- Försämrade livskvalitet
- Ökad dödlighet

Vertebral Fractures Increases Mortality



Cooper C, et al. Am J Epidemiol. 1993;137:1001. © Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health, used with permission

Lau, et. al., J Bone Joint Surg Am. 2008; 90:1479-86

Lee, et. al., J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:97-100

Tidigare fraktur ökar risken för en ny fraktur

Site of prior fracture	Risk of subsequent fracture			
	Hip	Spine	Forearm	Minor fracture
Hip	2.3	2.5	1.4	1.9
Spine	2.3	4.4	1.4	1.8
Forearm	1.9	1.7	3.3	2.4
Minor Fracture	2.0	1.9	1.8	1.9

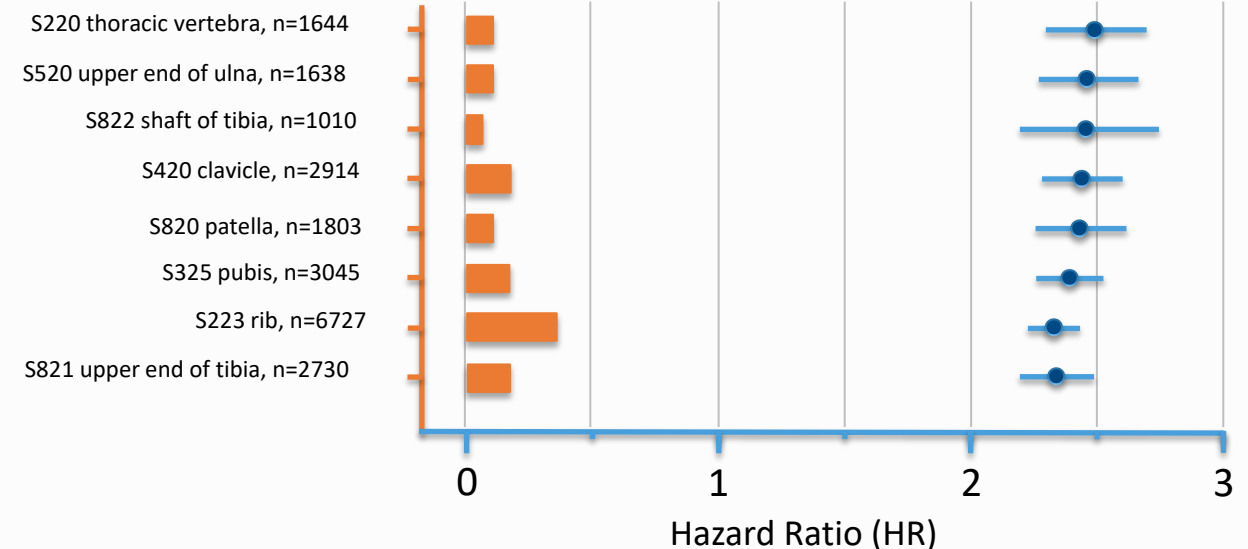
The risk of subsequent fracture is increased independently on index fracture site

- Nationwide cohort study from Sweden
- 3,423,320 men and women ≥ 50 years old were included

Group	Patients, n	Follow-up period, years (IQR)
Recent MOF (<2 years)	70,254	6.1 (3.0–8.8)
Recent non-MOF (<2 years)	75,526	7.2 (5.6–9.4)
Old fracture (>2 years)	293,051	7.1 (5.8–9.2)
No previous fracture	2,984,489	8.1 (7.4–9.7)

IQR, interquartile range.

Risk of any fracture per site of recent fracture



Preventative treatment strategies – Fracture Liaison Services

- Four hospitals in Western Sweden
- Registry-based cohort study using hospital electronic patient records
- Coordinator-based FLS
- Period: 2012–2017
- All patients aged ≥ 50 years with a major osteoporotic index fracture (wrist, upper arm, hip, vertebra or pelvis)
- Fracture risk pre- to post-FLS-implementation investigated using Cox models in an ITT analysis
- Outcomes
 - Recurrent major osteoporotic fracture
 - Treatment initiation
 - Non-skeletal fall injury
 - Death

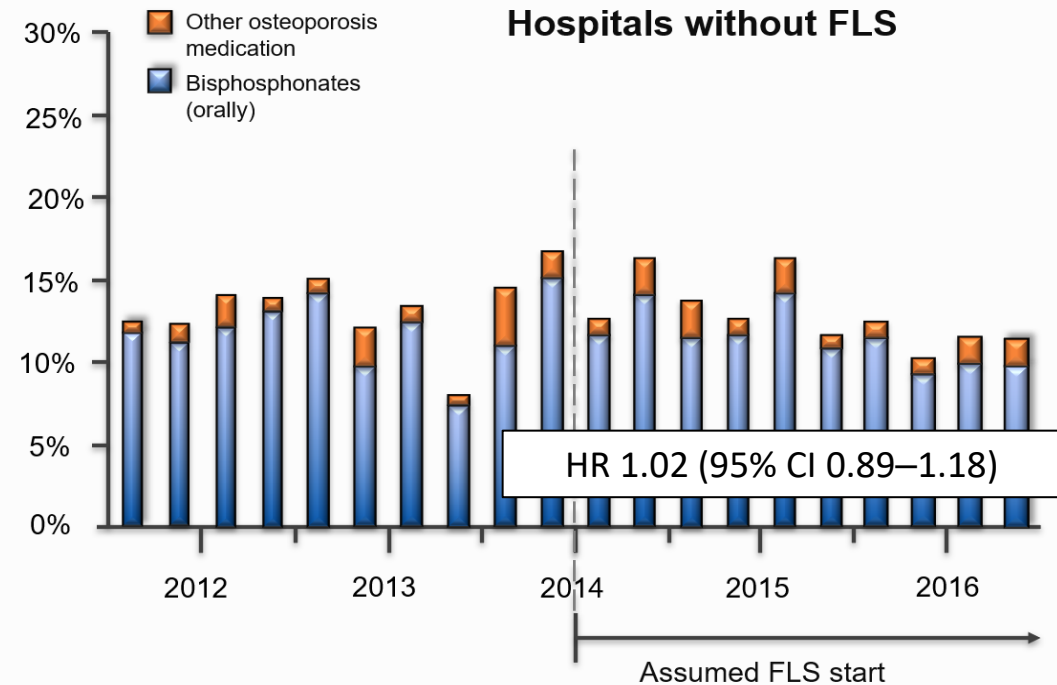
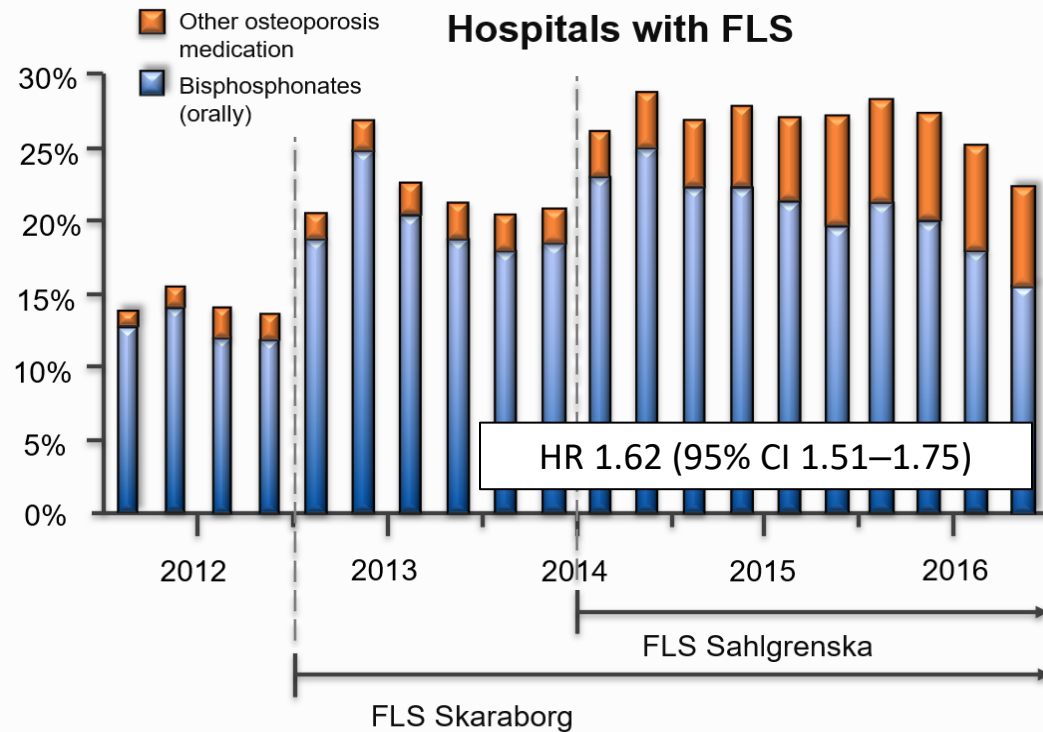
Baseline characteristics	Hospitals <u>with</u> FLS		Hospitals <u>without</u> FLS	
	Before FLS	During FLS	Before FLS	During FLS
No. of index fractures, n	4828	10,621	2309	3325
Mean age, years	74.2	73.7	73.7	74.3
Female, %	76.2	76.5	76.2	75.8
Index fracture site	Hospitals <u>with</u> FLS		Hospitals <u>without</u> FLS	
	Before FLS	During FLS	Before FLS	During FLS
Wrist, %	40.1	42.5	44.8	41.7
Shoulder, %	24.3	23.5	22.8	21.9
Vertebra, %	13.8	14.4	13.3	15.1
Pelvis, %	13.7	13.0	12.6	14.0
Hip, %	8.2	6.6	6.5	7.3

FLS, Fracture Liaison Service; ITT, intention-to-treat.
Axelsson KF, et al. J Bone Miner Res 2020;35:1216–23.



Preventative treatment strategies – Fracture Liaison Services

Osteoporosis medication treatment rates within 1 year after index fracture

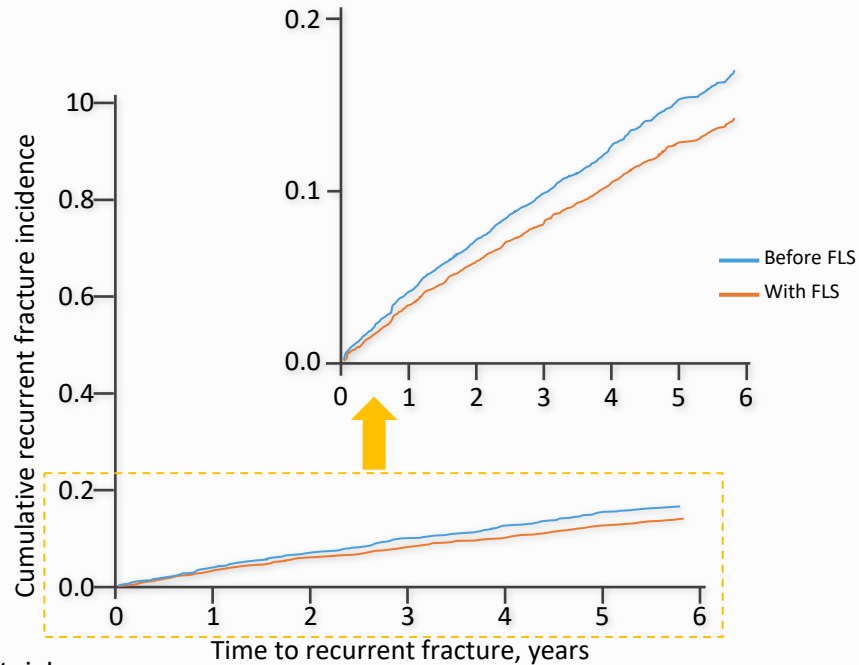


HR, hazard ratio.

Axelsson KF, et al. J Bone Miner Res 2020;35:1216–23.



Preventative treatment strategies – Fracture Liaison Services



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Before FLS	4828	4075	3642	3275	2459	1433	
With FLS	10621	6919	4113	1898	661	0	
No. recurrent fractures	0	1	2	3	4	5	6
Before FLS		213	141	111	94	51	11
With FLS		346	170	75	22	13	0

ARR, absolute risk reduction; NNS, number needed to screen.
Axelsson KF, et al. J Bone Miner Res 2020;35:1216–23.

Risk of recurrent fracture after major osteoporotic index fracture in hospitals with FLS

	Before FLS (n=4828)	During FLS (10,621)	p value
Median number of years at risk (range)	4.32 (0–6)	1.70 (0–5)	
Major osteoporotic fracture			
Patients, n (%)	621 (12.9)	626 (5.9)	
Per 1000 person-years (95% CI)	35.8 (33.0–38.7)	33.7 (31.1–36.5)	
Unadjusted HR (95% CI)	1 (Reference)	0.82 (0.73–0.92)	0.001
HR adjusted for age & sex (95% CI)	1 (Reference)	0.82 (0.73–0.92)	0.001
Multivariable adjusted HR (95% CI)	1 (Reference)	0.83 (0.73–0.93)	0.001
3-year multivariable adjusted NNS	Reference	61	0.001
5-year multivariable adjusted NNS	Reference	40	0.001
3-year multivariable adjusted ARR	Reference	1.7	0.001
5-year multivariable adjusted ARR	Reference	2.5	0.001

Utredning och riskbedömning – klinisk praxis

A. Frakturrisik bedöms

10-year probability of fracture

Country

Bone mineral density

Age

Gender

Clinical risk factors

- Low body mass index
- Previous fragility fracture
- Parental history of hip fracture
- Glucocorticoid treatment
- Current smoking
- Alcohol intake (3 or more units per day)
- Rheumatoid arthritis
- Other secondary causes of osteoporosis

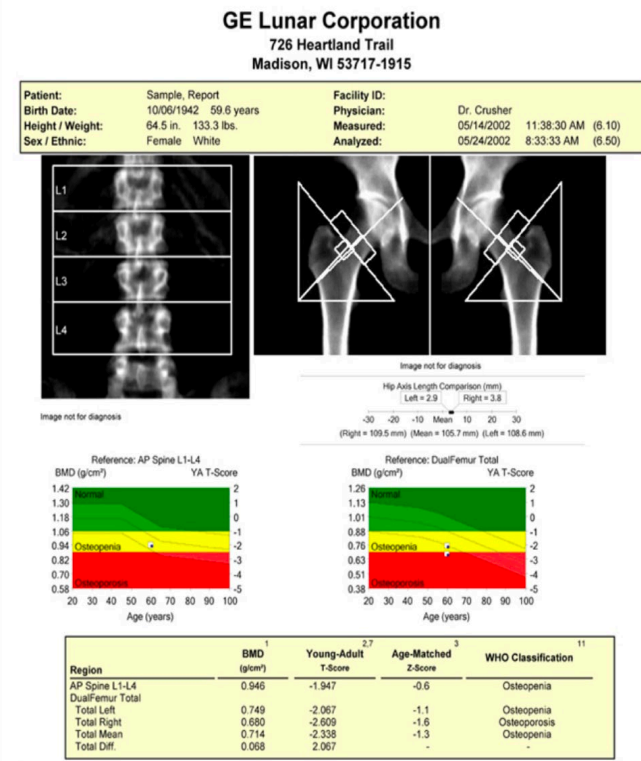
The fracture risk assessment tool FRAX®

Går att efterjustera för: 1) dos kortison, 2) nylig fraktur, 3) tidigare fall

B. Funktionsförmåga, fallrisk & nutrition bedöms

- Balanstest,
- Gånghastighet,
- TUG,
- Muskelstyrka
- Kost, inklusive
 - Kalorier
 - Kalciumintag
 - D-vitaminintag (& utevistelse)

C. Mätning av bentäthet och VFA



Bentäthet

- Höft och ländrygg
- Kotkompressionsanalys - VFA

Varför är det så viktigt att hitta patienter med kotfraktur?

- Få (17%¹) sjukhusvårdade kvinnor med kotfraktur får diagnos
- Går att diagnosticera effektivt med DXA – Vertebral Fracture Assessment (VFA)
- Sekventiell behandling betydligt bättre än standardbehandling hos kvinnor med kotfraktur (VERO & ARCH studierna^{3,4})



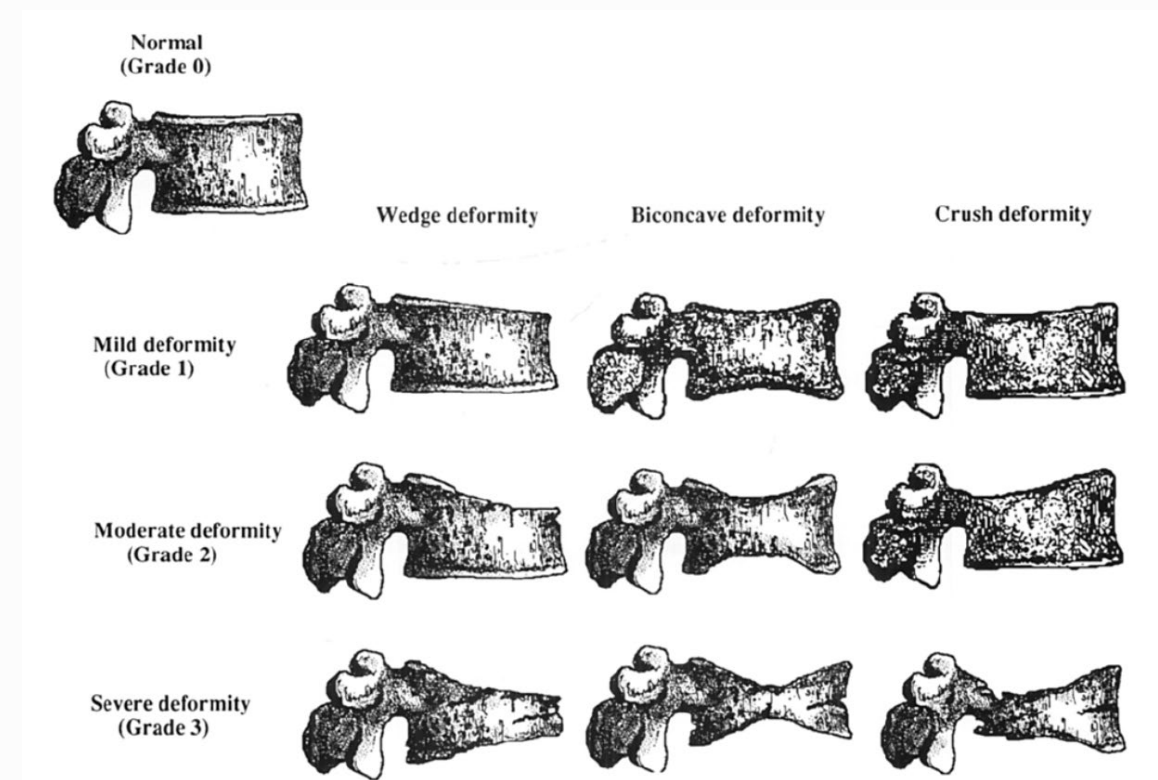
VFA

1. Gehlbach et al., Osteoporos Int 2000, 11:577. 2. Johansson, L. et al. JBMR, Vol. 35, No. 10, October 2020, pp 1942–1951.

3. Kendler D et al. Lancet 2017 391:230-40. 4. Saag K et al. NEJM 2017 377(15) 1417-27. EVENITY® (romosozumab) SPC, 10/2021

Hur går kothöjdsanalys till?

- Semikvantitativ gradering baserat på form och höjd på kotor
 - Olika typer av kotkompressioner (KK)
 - Kilformade är absolut vanligast
 - Bikonkav och kross förekommer
 - Gradering enligt skillnad i kothöjd
 - Allvarlig KK >40%
 - Moderat KK 25-40%
 - Mild KK 20-25%



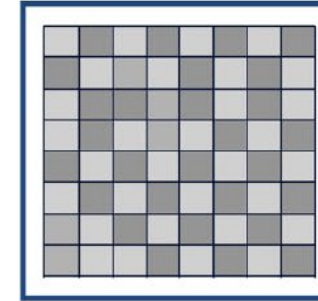
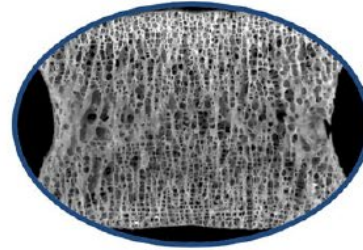
Trabecular Bone Score - TBS

- >1.350 is considered to be normal
- 1.200 and 1.350 - partially degraded microarchitecture
- <1.200 defines degraded microarchitecture

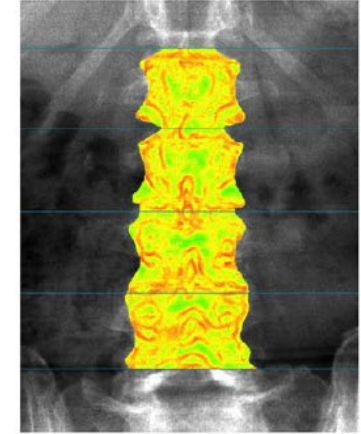
BMD= 0.972



Illustration of
Well-structured
trabecular bone



TBS= 1.459



BMD= 0.969

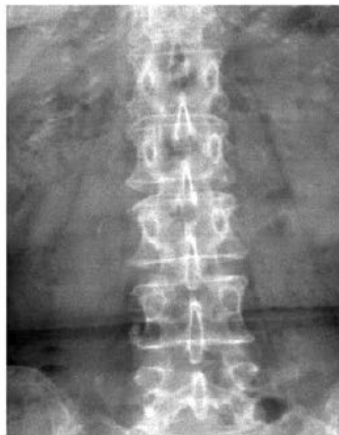
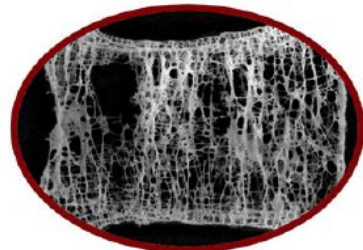
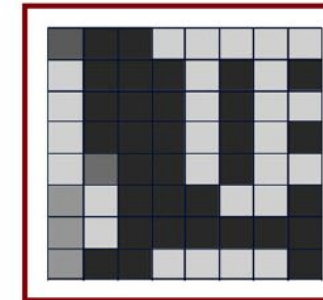


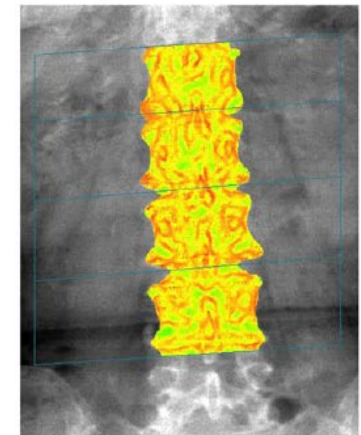
Illustration of
Altered
trabecular bone



Experimental
variogram



TBS= 1.243



Utredning - anamnes

1. Utesluta sekundär osteoporos

- po kortison
- malabsorption
- tyreotoxikos
- PHPT
- hypogonadism,
- KOL,
- RA,
- PMR mm

Anamnes

Frakturer	Ryggvärk
Längdminskning	Viktminskning
Falltendens	Fysisk aktivitet
Rökning	Nutrition
Läkemedelsbehandling	Gonadfunktion
Menopaus före 45 år	Tidigare operationer
Ärftlighet	FRAX riskfaktorer
Kyfos, höftfraktur eller annan fraktur hos föräldrar	

2. Bedöma frakturrisik

3. Avgöra om behandling är möjlig. Vid sekundär osteoporos – behandla grundorsak

Status hos osteoporospatienter

Ryggundersökning

- Kyfos-skolios
- Dunkömhet över spinalutskott
- Liten/ingen diastas CIAS – revbensbåge?

Längd & ev. längdminskning

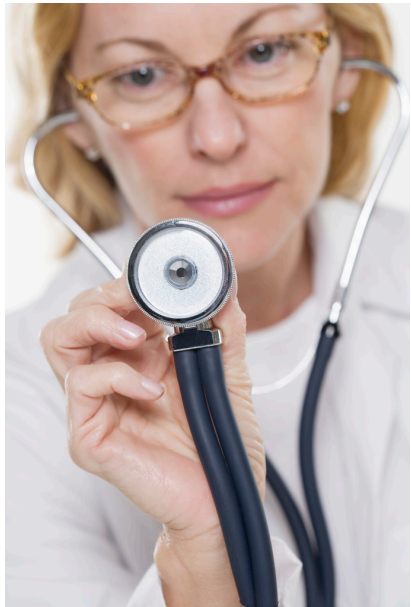
Vikt & ev. viktminskning

Rörelseförmåga, balans & fysisk funktion

- Romberg, enbensstående, TUG

Hud-operationsärr

- Thyroidea-, parathyroideakirurgi, GBP?



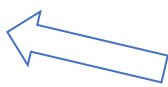
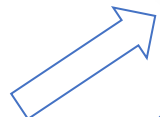
Laborativ utredning

- **Kalcium (totalt och joniserat)**
- **Kreatinin och/el cystatin C (eGFR)**
- ALP (bALP, PINP, CTX)
- **D-vitamin, PTH**
- Serumelfores, fria lätta kedjor, SR, HB, Diff TSH, T4
- IgA transglutaminas, IgA i serum
- Blodstatus
- Testosteron hos yngre män med osteoporos



*Riktad provtagning
vid specifik
misstanke*

Interventioner för att minska risken



Socialstyrelsens nationella prioritering för osteoporos - 2021

Rekommendationer till hälso- och sjukvården – diagnostik och utredning

Erbjud personer med ...	åtgärden ...	Prioritet	Nr
benskörhetsfraktur	systematisk riskvärdering, utredning och behandling (frakturkedja med koordinatörer)	1	O1:5
planerad eller pågående systemisk kortisonbehandling	systematisk riskvärdering och utredning för osteoporos eller benskörhetsfraktur	2	O1:6
<ul style="list-style-type: none"> • misstänkt osteoporos eller • hög frakturrisik 	beräkning av risk för benskörhetsfrakturer enligt FRAX	2	O1:0
förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning	bentäthetsmätning med central DXA-undersökning, inklusive VFA-undersökning	2	O1:2
	bentäthetsmätning med central DXA-undersökning	3	O1:1

Kommentar: Kolumnen "Nr" hänvisar till rekommendationens nummer i webbilagan Tillstånds- och åtgärdslista.

Rekommendationer till hälso- och sjukvården – fysisk träning och patientutbildning

Erbjud personer med ...	åtgärden ...	Prioritet
förhöjd frakturrisik enligt klinisk bedömning	fysisk träning	3
	patientutbildning	4

“Det är nödvändigt att personer med en förhöjd frakturrisik tränar fysiskt, för att bygga upp och bevara benvävnaden och musklerna. Det kan med fördel vara träning som belastar skelettet, till exempel styrketräning och jogging. Äldre personer kan också förbättra balansen och rörelseförmågan med fysisk träning, för att minska fallrisken och därmed risken för frakturer.”

Regionalt införande av PSV Osteoporos

Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Osteoporos – sekundärprevention efter fraktur

Vårdförloppet inleds vid misstanke om osteoporos hos patient med osteoporosrelaterad fraktur och därmed hög risk för nya frakturer och avslutas när en plan för uppföljning har upprättats tillsammans med patienten.

Bakgrund och överenskommelse om personcentrerade och sammanhållna vårdförlopp

Som en del i regionernas nationella system för kunskapsstyrning i hälso- och sjukvården ingår att ta fram personcentrerade och sammanhållna vårdförlopp. Arbetet stöds av en överenskommelse mellan staten och Sveriges kommuner och regioner. Syftet med vårdförloppen är att öka jämlikheten, effektiviteten och kvaliteten i vården. Syftet är också att patienter ska uppleva en mer välorganiserad och helhetsorienterad process utan onödig väntetid i samband med utredning och behandling. Vårdförloppen ska kunna omfatta en större del av vårdkedjan, inklusive tidig upptäckt, utredning, behandling, uppföljning och rehabilitering.

Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälso- och sjukvård
SVENSKA REGIONER I SAMVERKAN

Resultat PSV

- Inga satsningar
- Ingen förändring i vården

REGIONAL MEDICINSK RIKTLINJE – LÄKEMEDEL

Osteoporos



Fastställd juni 2022 av Läkemiddelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig t.o.m. juni 2024.

Huvudbudskap

- Kot- och höftfrakturer är vanliga konsekvenser av osteoporos och medför ofta allvarlig funktionsnedsättning samt ökad morbiditet och mortalitet.
- FRAX bör användas, speciellt i primärvården, för att beräkna risk för framtida frakturer.
- Det föreligger en betydande underdiagnostik och underbehandling av osteoporos trots den goda dokumentationen för terapi.

diagnostiserade kotkompressioner. Vid påtaglig kyfos med längdminskning kan patienten få problem med respiration och nedsatt rörelseförmåga.

Diagnos

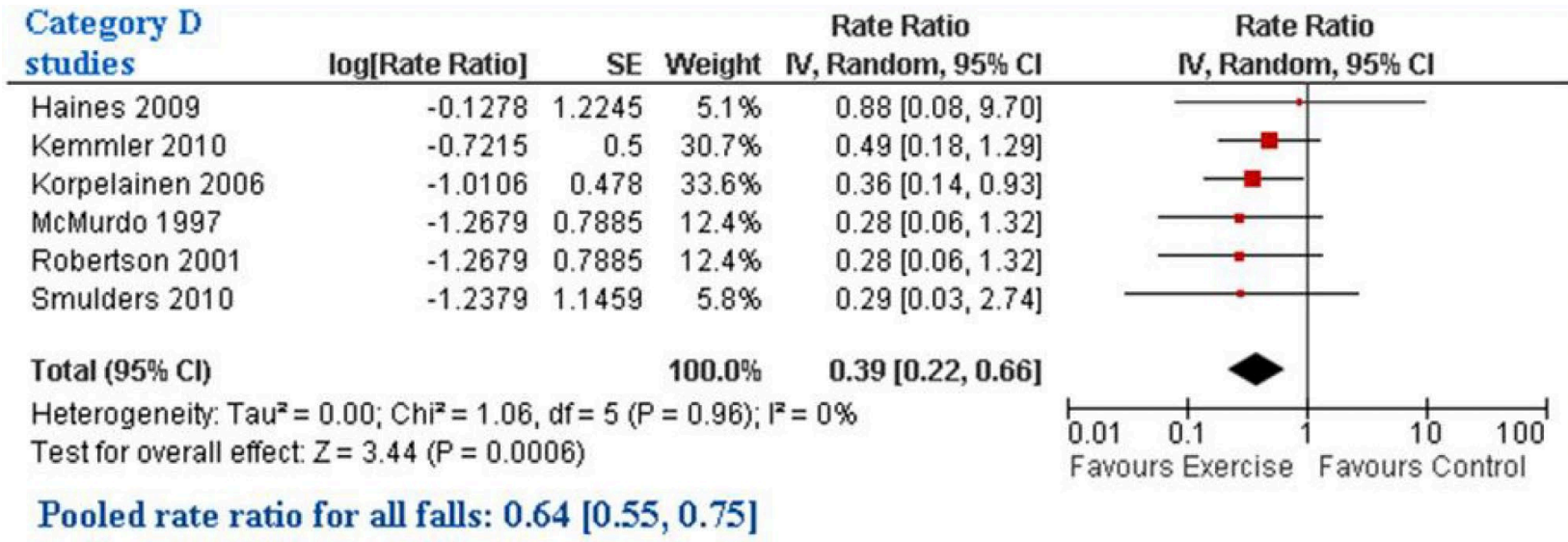
Diagnosen osteoporos ställs genom bentäthetsmätning (DXA) i höft och ländrygg. Gränsen för osteoporos är 2,5 standardavvikelse (SD) under medelvärdet för unga friska kvinnor (s.k. T-score). Behandlingsindikation avgörs dock inte av diagnosen osteoporos, utan av patientens

FRAX

- FRAX är en webbaserad beräkningsmodell som sammanväger flera riskfaktorer och beräknar 10-årsrisk för osteoporosfraktur: www.shef.ac.uk/FRAX/
- FRAX ger en bra vägledning vilka patienter som behöver utredas och behandlas för osteoporos.

Tobaksrökning är en riskfaktor för osteoporos men även för framtida frakturer. Erbjud rök-

The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials



Hanies: n= 53
 Kemmler: n= 246
 Korpelainen: n= 160
 McMurdo: n= 118
 Robertson: n= 240
 Smoulders: n= 96

n=913

*“In **three of the five trials**, the intervention was specifically **designed to improve bone mass** and hence included **high intensity impact exercise** in addition to **balance, gait, and functional exercises**. It resulted in a significant positive effect on bone mass at bone sites that varied with the study. However, these interventions were tested in **women who were on average less than 75 years of age and did not have specific risk factors for falling**. Hence, they may not be appropriate for older people aged more than 75 years, who are at the highest risk of falls and fractures, especially hip fractures.”*

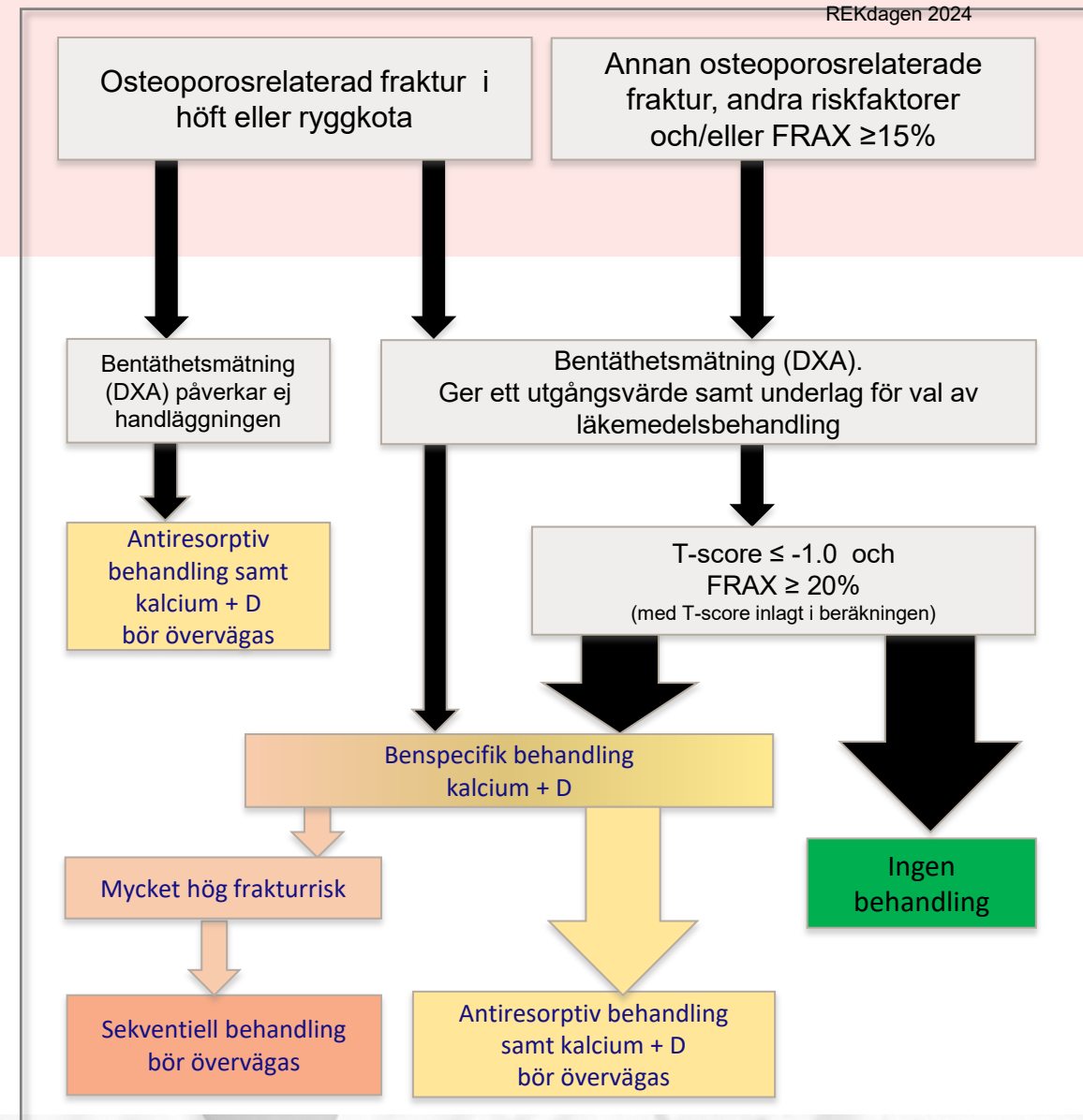
Icke-farmakologiska interventioner - RCT

Studie	Population	Uppföljning	Intervention	Resultat (primärt utfall)
<i>LIFE-study</i> ¹ , 2016	1635 män & kvinnor, funktionsnedsatta, 70-89 år (USA)	2,6 år	Träning av kondition, styrka, balans, flexibilitet el. utbildning	9.2%. vs 10.3% fallskada : HR 0.9 , p=0.52
<i>The Prevention of Fall Injury Trial</i> ² , 2020	9803 män & kvinnor, 70+ (UK)	18 månader	Fallprevention (multifaktoriell el. träning el. råd via brev)	Rate ratio: fraktur - träning vs. råd via brev: 1.20 (95%CI, 0.91 to 1.59) Rate ratio med multifaktoriell fallprevention vs råd via brev 1.30 (95% CI, 0.99 to 1.71).
<i>The STRIDE trial</i> ³ , 2020	5451 män & kvinnor, 70+ år, ökad fallrisk (US)	Max 40 mån	Multifaktoriell intervention efter individuell fallförebyggande plan	Rate första allvarlig fallskada : 4,9/100 personår vs. 5.3: HR 0.92 , p=0.25

1. Gill, T. et al. *BMJ* 2016;352:i2452. Lamb, S. et al. *N Engl J Med* 2020;383:1848-593. Basin et al. *N Engl J Med* 2020;383:129-40

Utredning och behandling av patienter *med* tidigare fraktur

- Beslut om behandling ska grundas på en samlad klinisk värdering (DXA och frakturrisik)



Läkemedelsgrupper för behandling av osteoporos

Antiresorptiva läkemedel

>99% of all DDDs in Sweden

- Bisfosfonater:
zoledronsyra, alendronat, risedronat
- RANK-ligandhämmare: **denosumab** (Prolia[®])

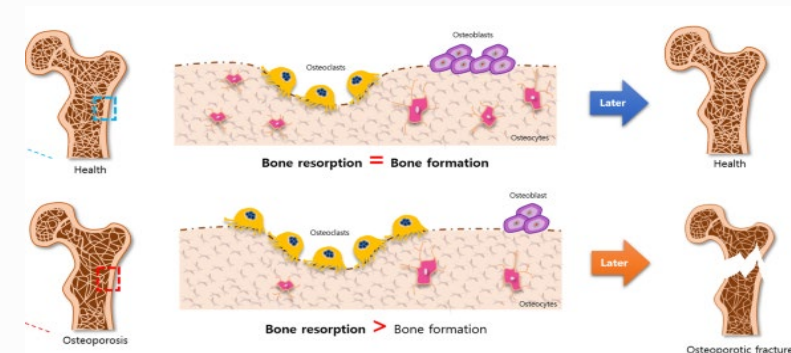
Skelettanabola läkemedel

- **Teriparatid** (Terrosa, Teva, Movymia, Sondelbay)
- **Romososumab** (Envenity[®])

För samtliga behandlingar skall adekvat intag av kalcium och vitamin D tillgodoses

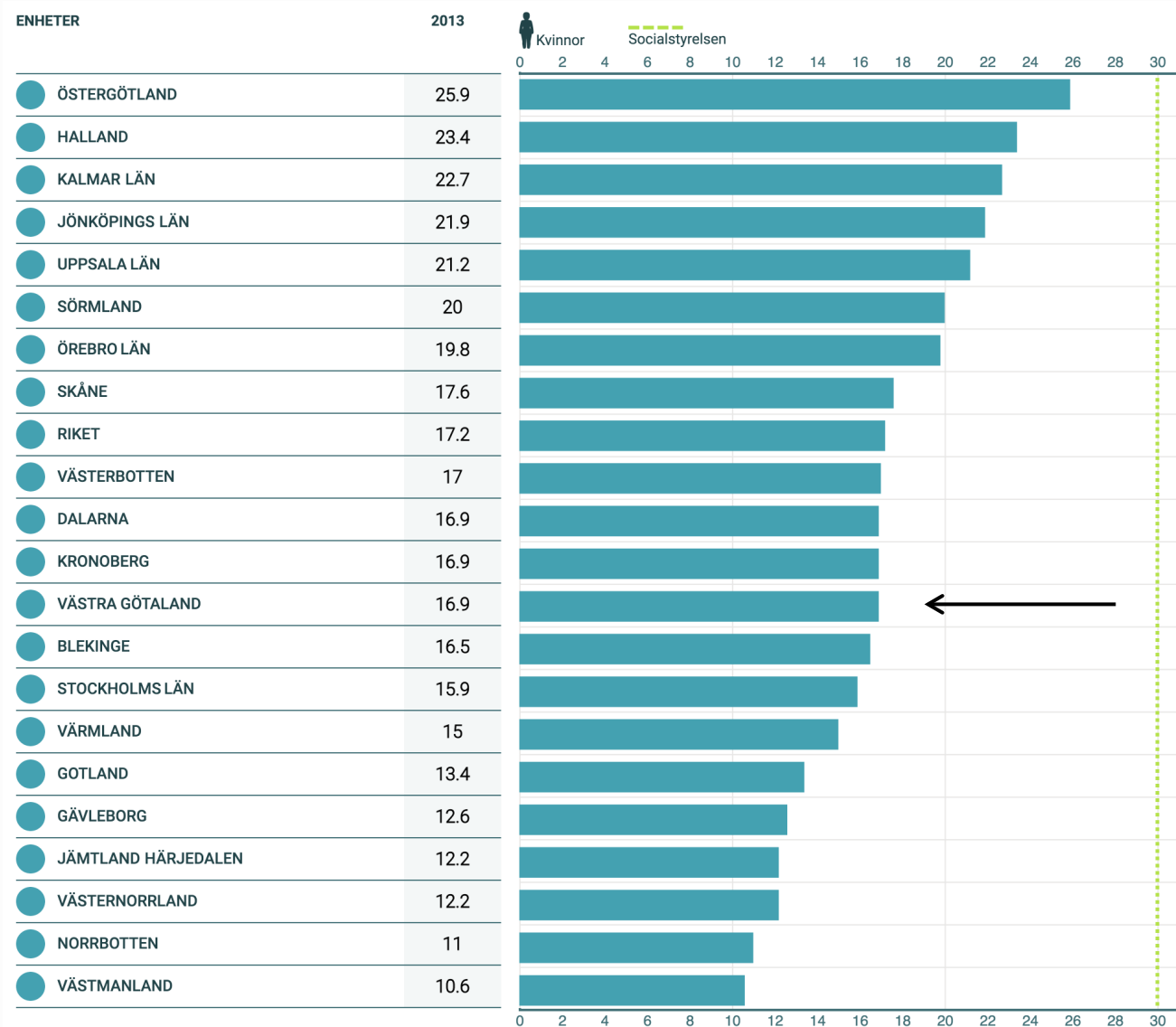
Effekt på

- ↓ Osteoklaster primärt (sekundärt osteoblaster)



- ↑ Osteoblaster primärt
 - Teriparatid: ↑ osteoklast
 - Romososumab ↓ osteoklast

Andel med behandling efter fraktur, kvinnor >50 år, med fraktur



%

- Läkemedelsbehandling
6-12 månader efter fraktur
- Geografiska skillnader
 - När ej konservativt mål

**Mycket stora regionala
skillnader i omhändertagande**

Källa:
vardenisiffror.se
(Socialstyrelsen)

Preventative treatment strategies available to reduce the burden of nonvertebral fractures

>99% of all DDDs in Sweden

Effect of antiresorptives on osteoporotic fractures, 3 years treatment

Type of fracture	Alendronate ¹ (PO daily)	Risedronate ¹ (PO daily)	Zoledronic acid ² (IV yearly)	Denosumab ³ (SC biannual)
Spine, % (95% CI)	44 (32–54)	39 (25–50)	70 (62–76)	68 (59–74)
Hip, % (95% CI)	38 (2–60)	26 (7–41)	41 (17–58)	40 (3–63)
Nonvertebral % (95% CI)	19 (3–32)	24 (9–36)	25 (13–36)	20 (5–33)

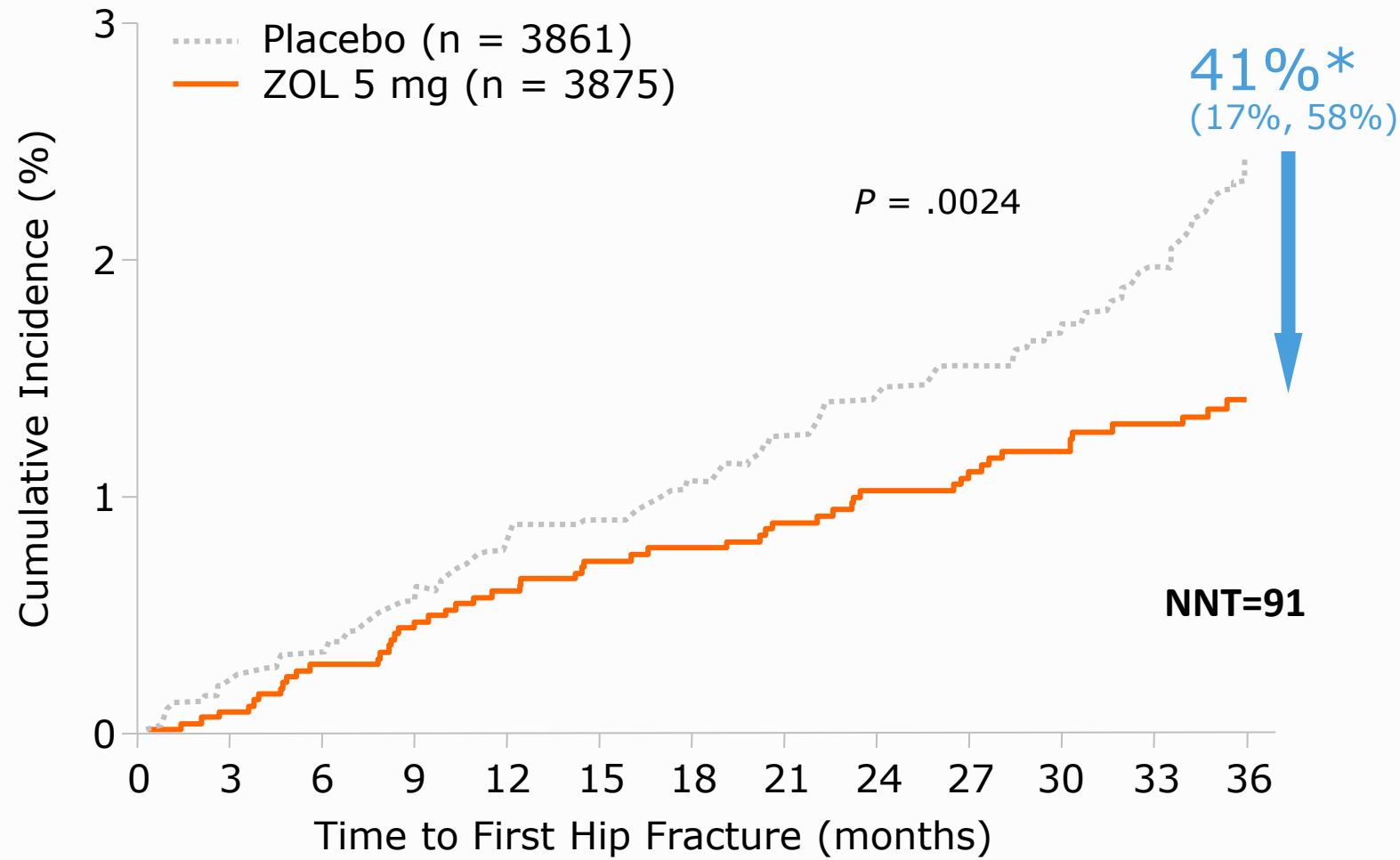
IV, intravenous; PO, by mouth; SC, subcutaneous.

1. Raloxifene and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women; NICE technology appraisal 2008; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161>; 2. Black DM, et al. N Engl J Med 2007;356:1809–22; 3. Cummings S, et al. N Engl J Med 2009;361:756–65.

Zoledronsyra en gång årligen under 3 år minskar risken för höftfraktur med 41%

Mattias Lorentzon

REKlagen 2024



Ges iv 5 mg en gång per år

HORIZON

Postmenopausala kvinnor med osteoporos

- 3889 fick zol iv en gång per år i 3 år
- 3876 fick placebo

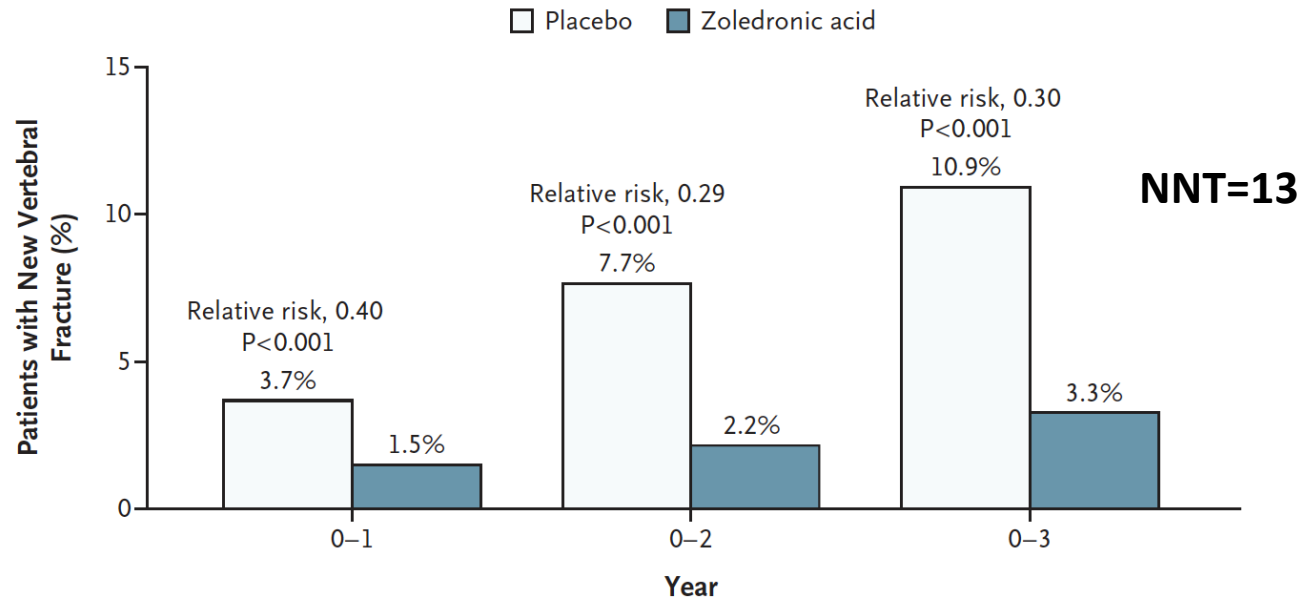
*Relative risk reduction vs placebo (95% confidence interval)

Black DM, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.

Zoledronsyra en gång årligen under 3 år minskar risken för kotfraktur med 70%

Förstahandsval i VGR

A Morphometric Vertebral Fracture

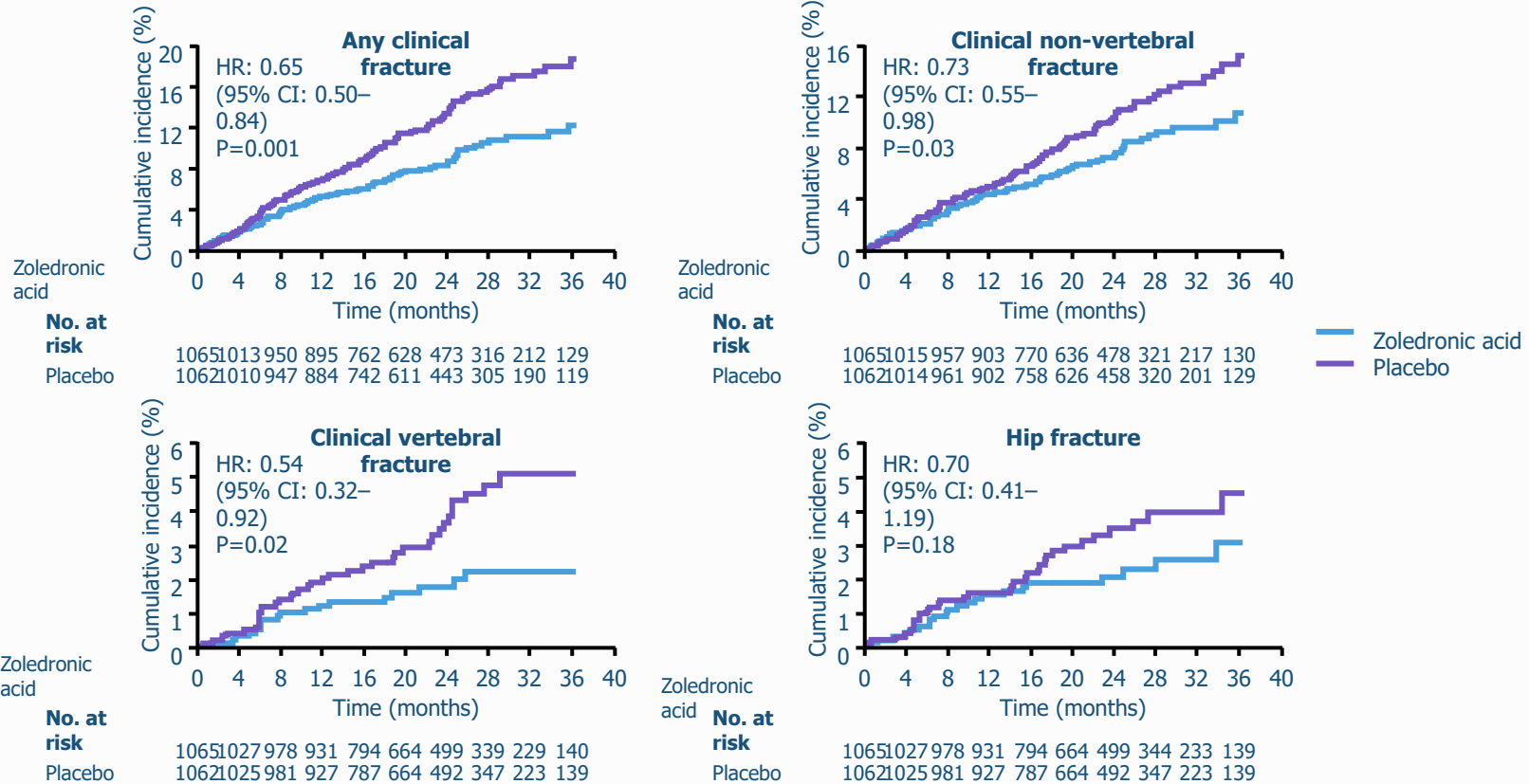


HÖG EVIDENS, STOR EFFEKT

Socialstyrelsen

Black DM, et al. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822.

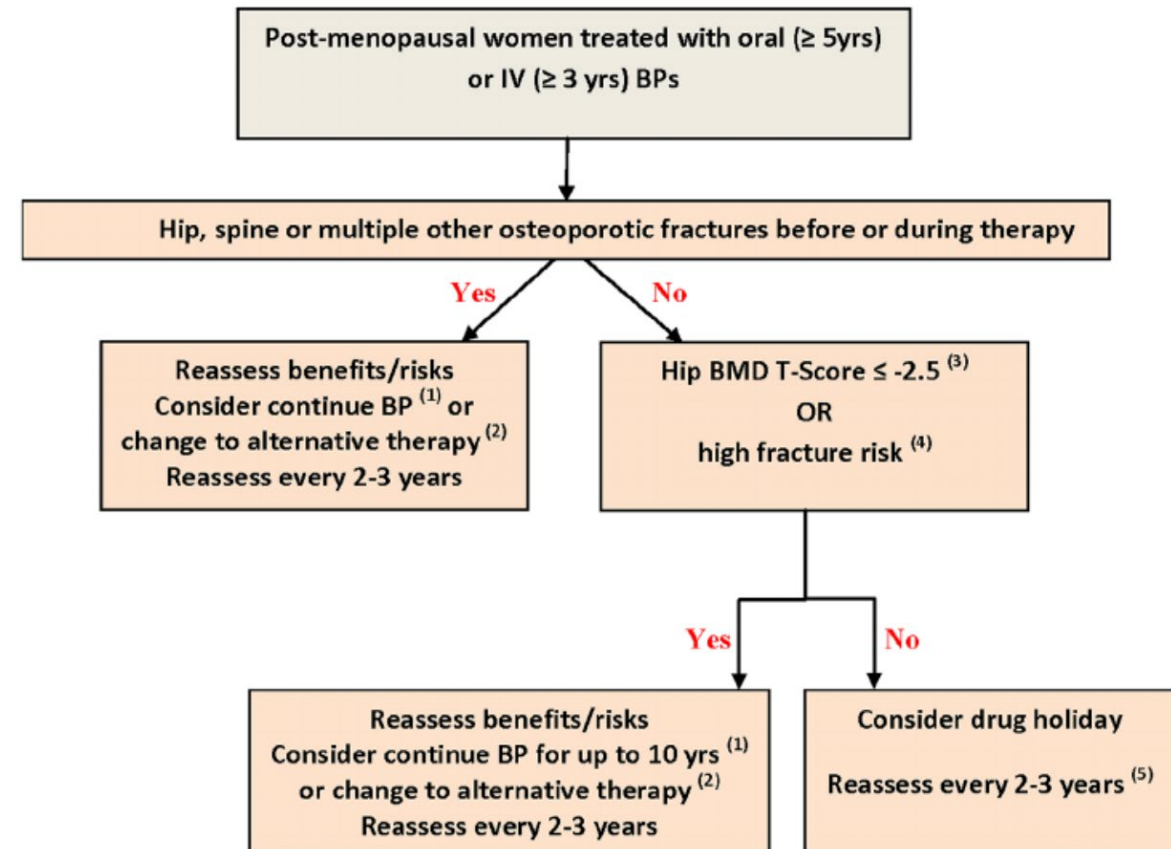
Zoledronic acid for secondary prevention of fractures



Lyles KW, et al. N Engl J Med 2007;357:1799–809.

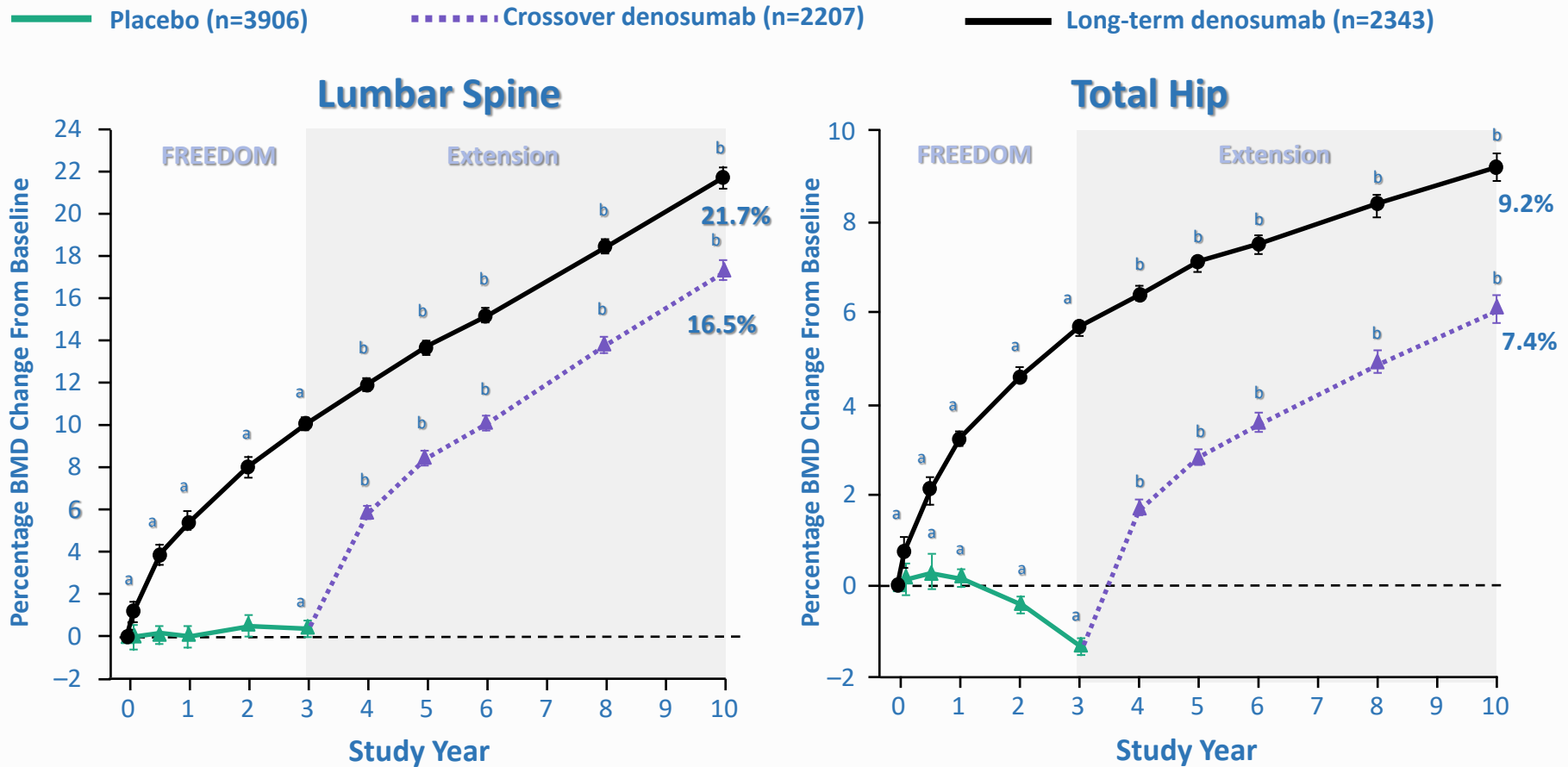
Behandlingstid - bisfosfonater

- Behandling avbryts efter 3 (zol) eller 5 år (p.o. bisfosf.) vid låg – medelhög risk
- Återbesök och DXA efter 3 (zol) resp. 2 år (p.o. bisfosf.)
- Överväg fortsatt behandling i upp till 6 (zol) resp. 10 år (p.o. bisfosf.) vid hög risk
 - Kvarvarande osteoporos i höft
 - Förekomst av kotkompression/er
 - Äldre med multipla tidigare MOF



Adler et al. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35

Förändring av bentäthet med denosumab (Prolia) i ländrygg och höft efter 10 års behandling

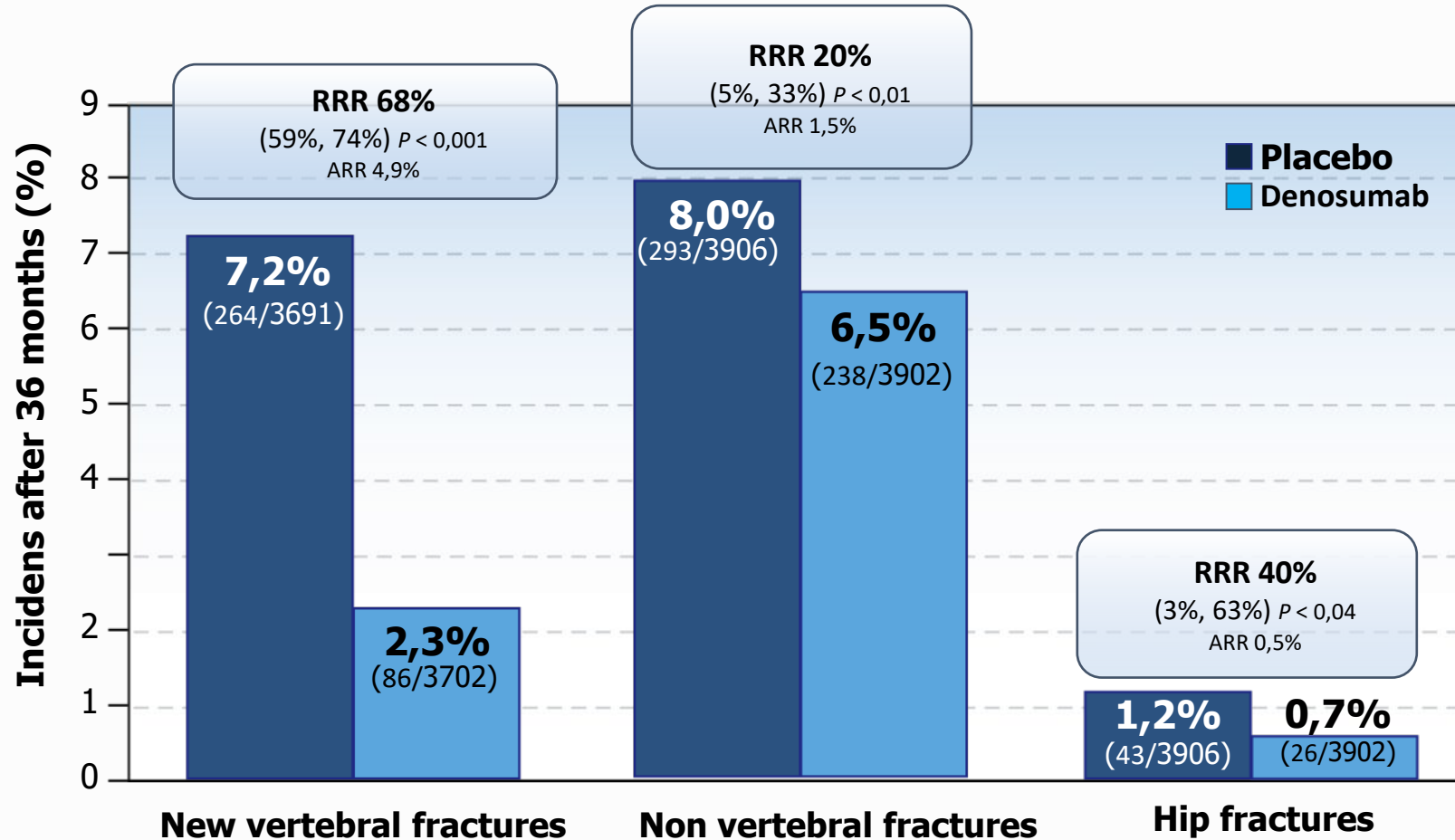


S.c. injekt. var 6:e månad (+/- 3v.)

Data represent least-squares means and 95% CI. ap<0.05 compared with FREEDOM baseline. bp<0.05 compared with FREEDOM and extension baselines. BMD = bone mineral density. Adapted from:

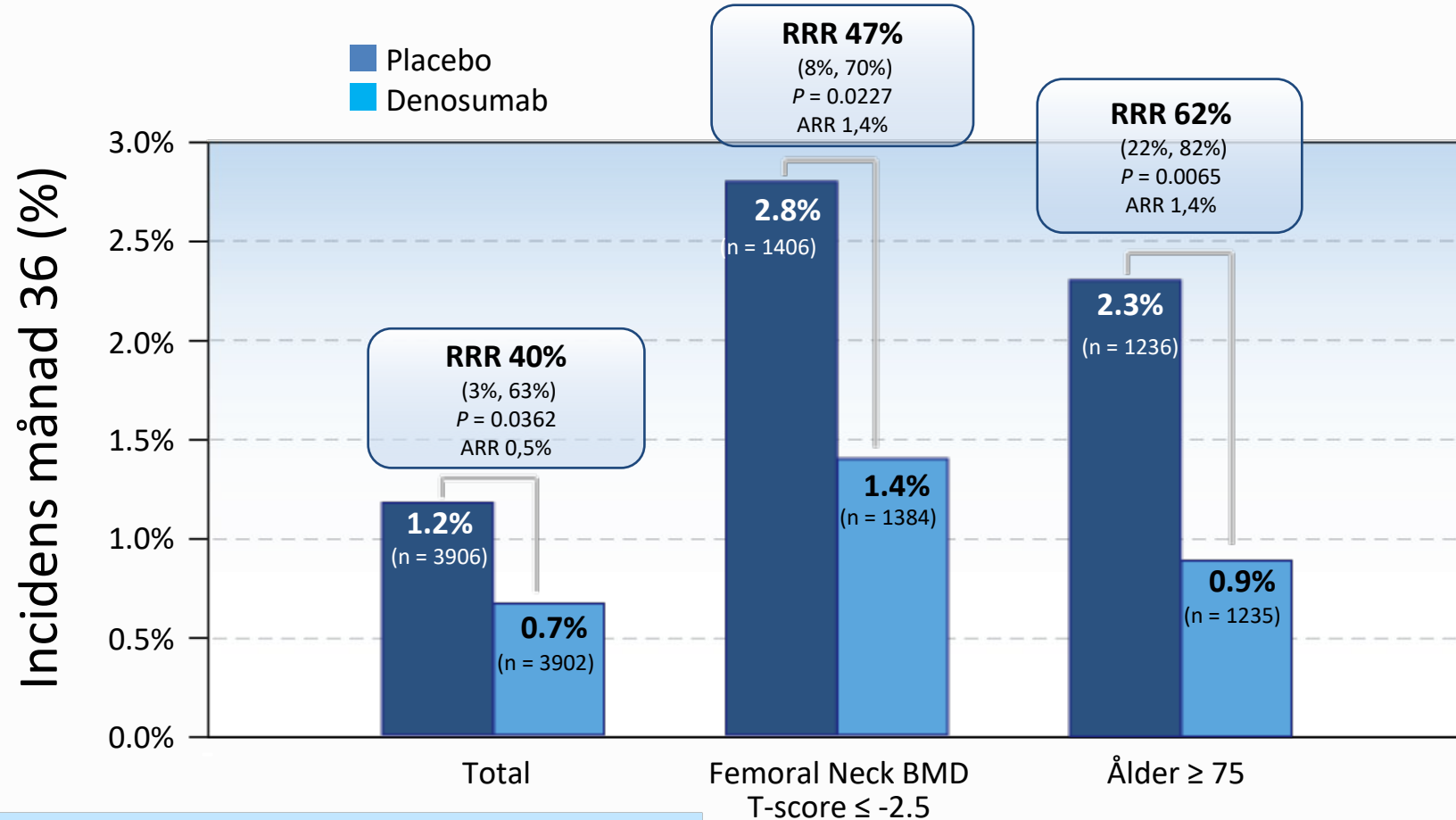
FREEDOM and the Open-Label FREEDOM Extension

Denosumab (Prolia) minskar frakturnrisken



HÖG EVIDENS, STOR EFFEKT

Behandling med Denosumab/Prolia® minskar risken för höftfrakturer i högriskpopulationer



Incidens är Kaplan-Meier estimerat vid månad 36

Frakturreducerande effekt oberoende av njurfunktion

Snabb benförlust vid utsättning

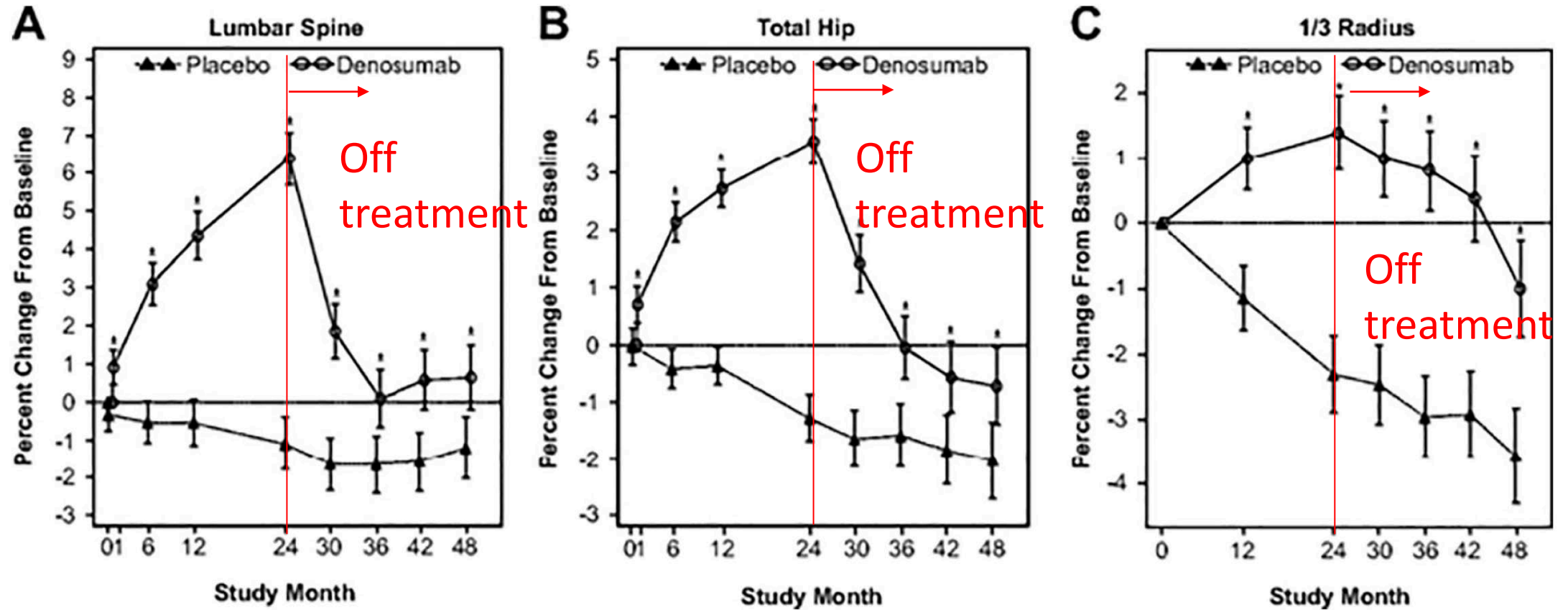
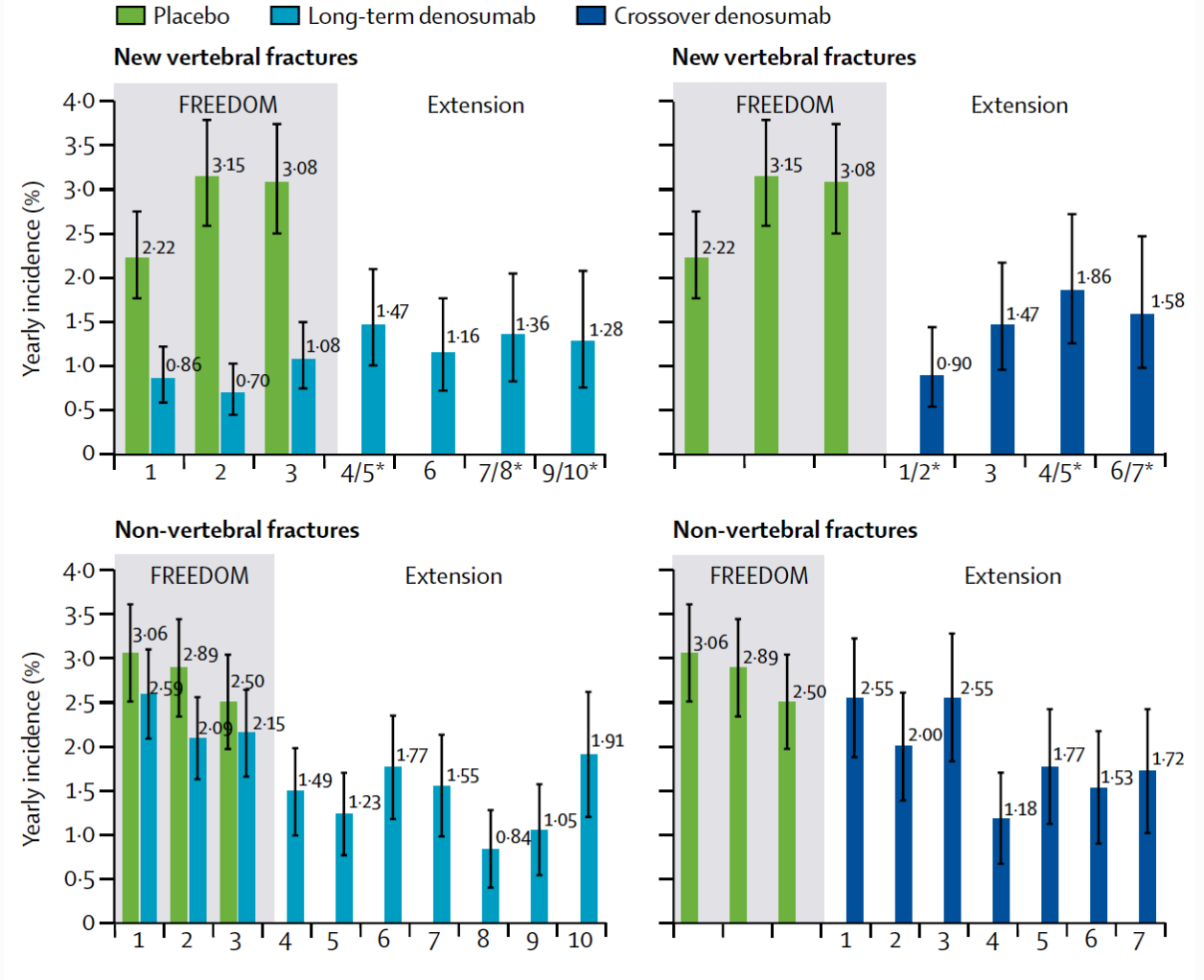
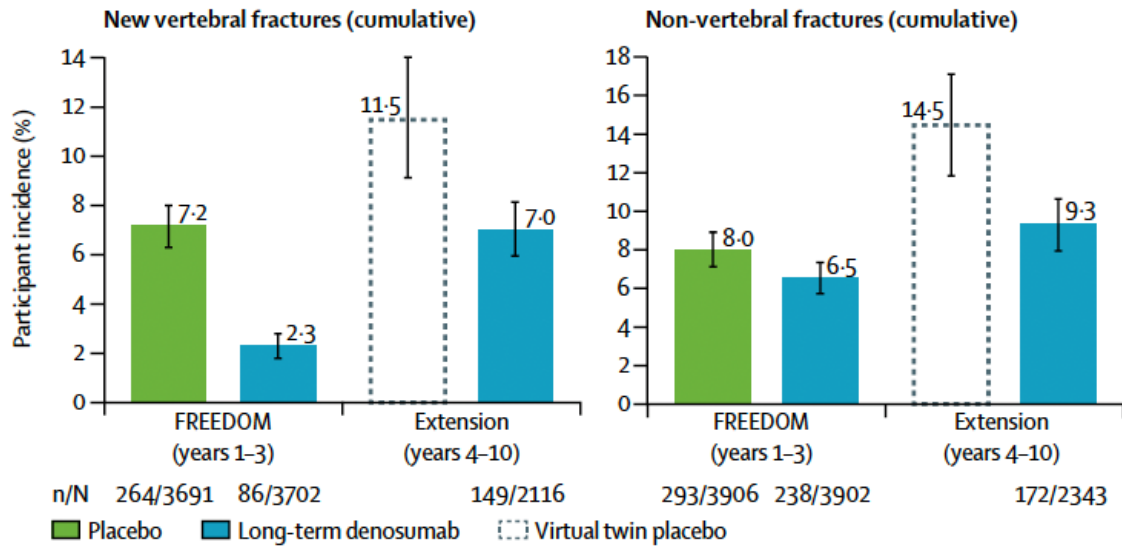


Fig. 2. Effects of stopping denosumab on bone mineral density.

Denosumab - behandlingstid

- Vid utsättning ökar benomsättning kraftigt och benförlusten accelererar
- Flera fallrapporter om kotfrakturer/er efter denosumab avslutats
- I Freedom extensionses återgång ursprungsincidens för någon kotfraktur men ökad incidens för multipla frakturer. Tidigare kotfraktur var en riskfaktor
- Kontinuerlig behandling rekommenderas eller att patienten vid avslutad behandling får bisfosfonat

Långtidsbehandling med denosumab och frakturrisik



Fortsatt dmab resulterade i fortsatt låg frakturrisik i 1-10 år

Bisfosonater- biverkningar & kontraindikationer

- Kreatininclearance >35 ml / min
 - Beräkna eGFR med s-kreatinin el. s-cystatin C
- Behandling kontraindicerad vid hypokalcemi och osteomalaci
- Vanligt med influensaliknande biverkningar första 1-2 dyggen efter infusion (20% vid samtidig paracetamol). *Därför ofta olämpligt direkt efter höftfraktur – vänta 2v.*
- Försiktighet vid samtidig behandling med läkemedel som kan påverka njurfunktionen t.ex. NSAID och diuretika

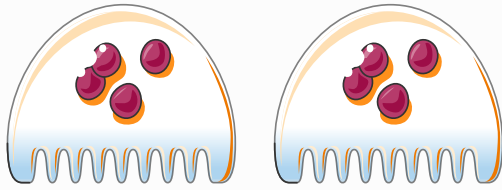
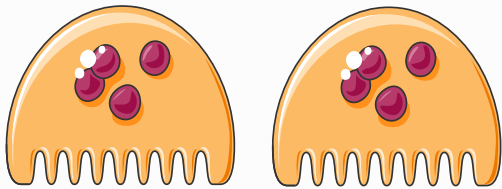
Limitations with the current treatment strategy

- Antiresorptives are effective in reducing vertebral fractures (Relative Risk Reduction (RRR) 50-70%) and fairly effective in reducing hip fracture (about 40% RRR)
- The challenge is that over 80% of all clinical fractures are nonvertebral fractures
- Efficacy of antiresorptives on nonvertebral fracture is limited
 - The relative risk reduction is only 19-24%

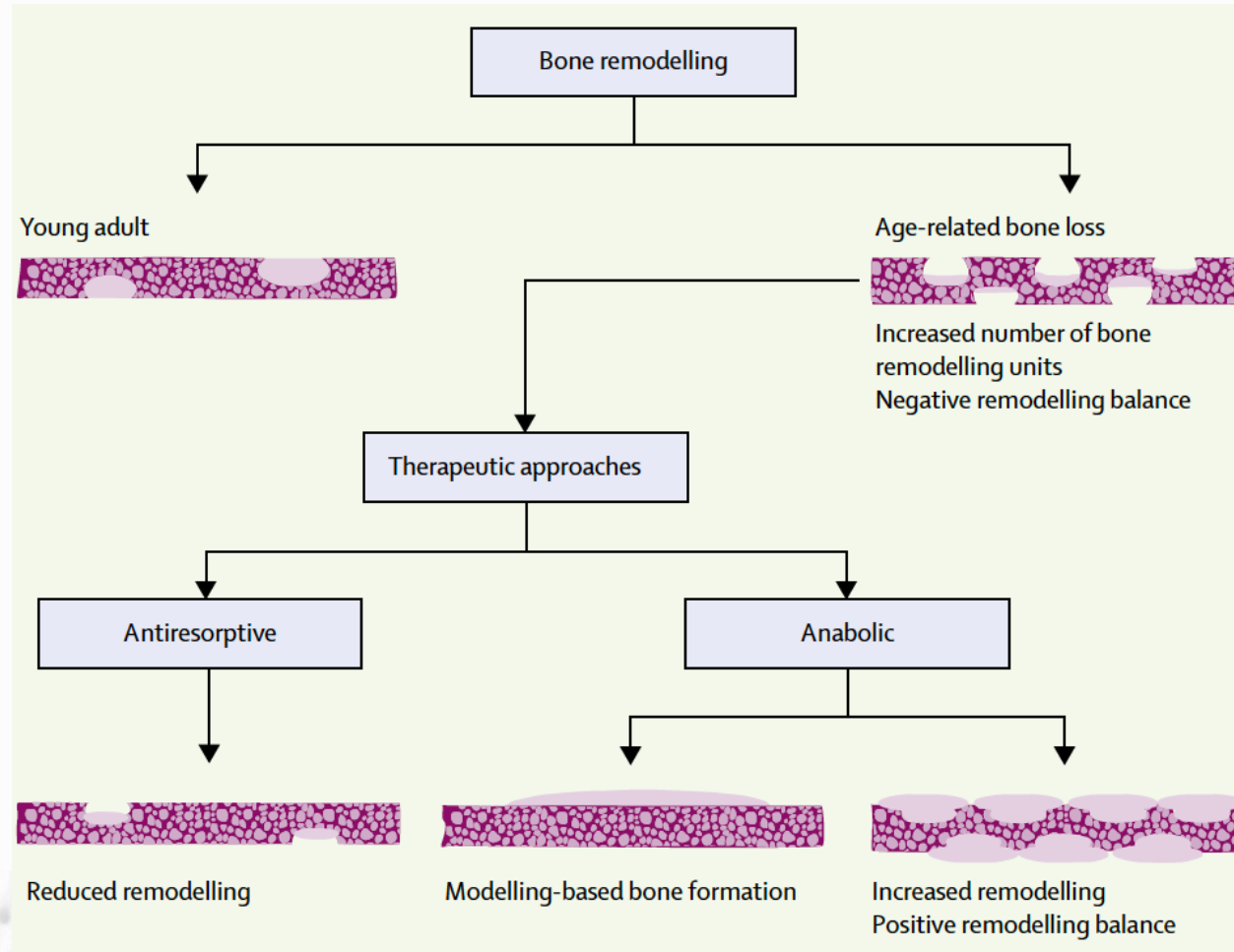
1. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women” NICE technology appraisal 2009; www.nice.org.uk/TA464. 2. Black, D.M., et al. N Engl J Med 2007;356:1809-22. 3. Ettinger et al. JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124. 4. Cummings, S. et al. N Engl J Med 2009; 361:756-765

Skelettanabol behandling

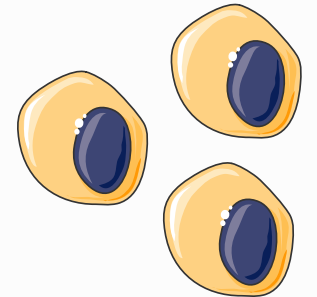
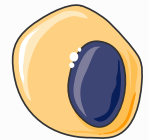
OSTEOCLAST



APOPTOS



OSTEOBLAST



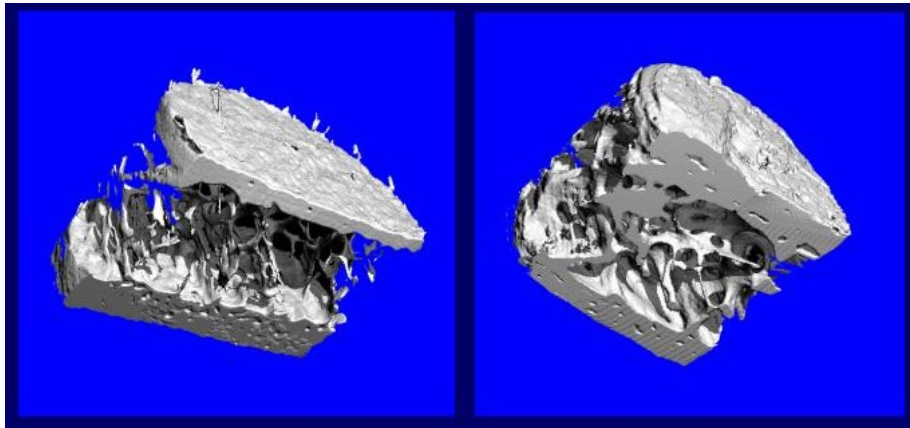
PROLIFERATION

Teriparatid - en parathormonanalogue

Teriparatid

Före

Efter



Patient behandlad med teriparatid 20 µg 21 månader

Administrationssätt

- Daglig s.c. injektion, max 24 mån
- Biosimilarer till lägre kostnad tillgängliga



Vanligaste biverkningarna

- Yrsel
- Illamående
- Huvudvärk
- Palpitationer

Neer, RM, NEJM 2001.

VERO-studien



Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial

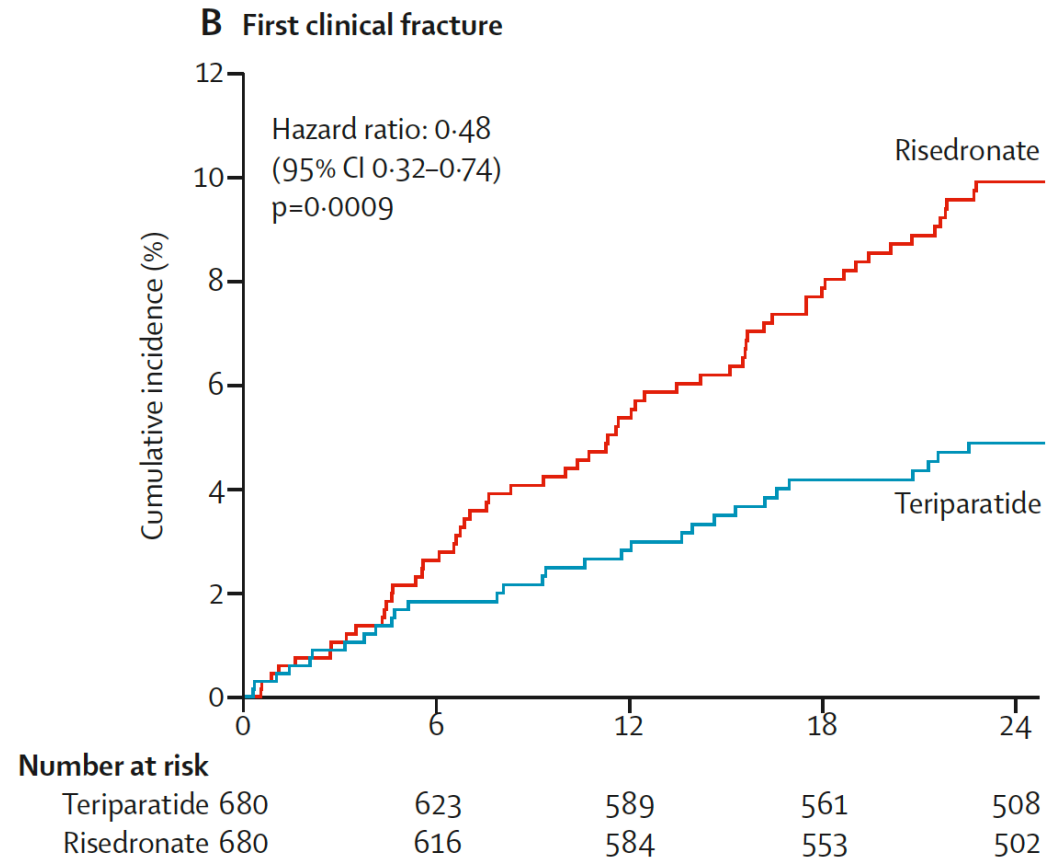
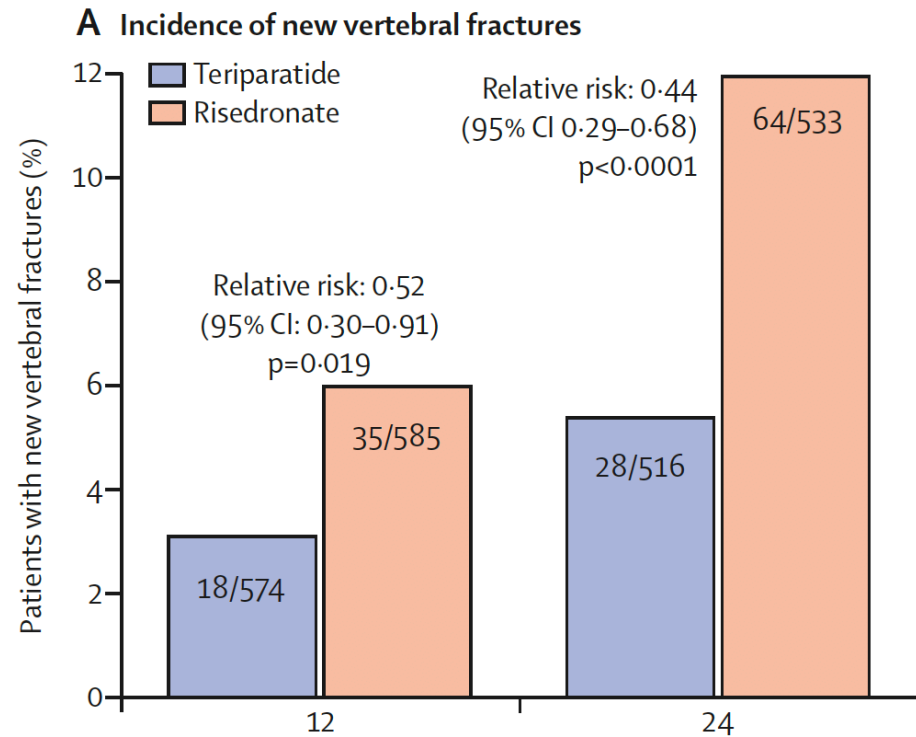
David L Kendler, Fernando Marin, Cristiano A F Zerbin, Luis A Russo, Susan L Greenspan, Vit Zikan, Alicia Bagur, Jorge Malouf-Sierra, Péter Lakatos, Astrid Fahrleitner-Pammer, Eric Lespessailles, Salvatore Minisola, Jean Jacques Body, Piet Geusens, Rüdiger Mörkcke, Pedro López-Romero

- Postmenopausala kvinnor randomiserades till 20 µg teriparatid dagligen (sc) + placebotablett el. 35 mg p.o. risedronat + daglig s.c. NaCl i 24 månader
- Nya röntgenologiska kotfrakturer var primärt utfallsmått
- 680 patienter randomiserades till varje grupp
- Alla inkluderade hade minst en svår eller 2 moderata kotkompressioner och bentäthet T-score ≤ -1.5 SD

	Teriparatide group (n=680)	Risedronate group (n=680)
Age (years)		
<50	7 (1%)	2 (<1%)
50 to <65	144 (21%)	162 (24%)
65 to <80	382 (56%)	405 (60%)
≥80	147 (22%)	111 (16%)
Mean (SD)	72.6 (8.77)	71.6 (8.58)

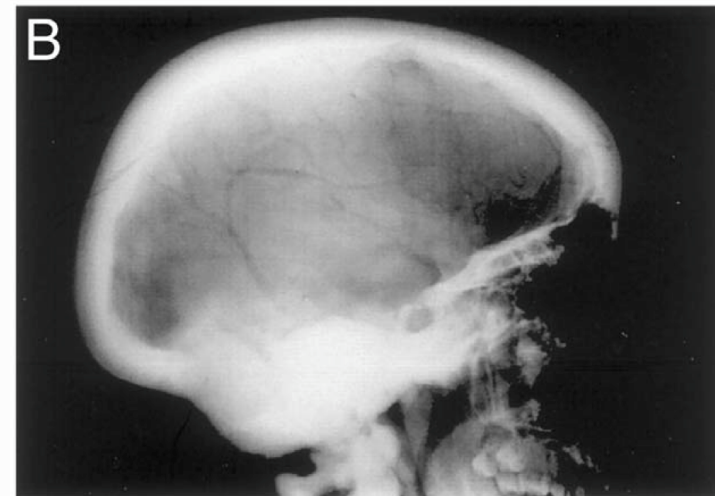
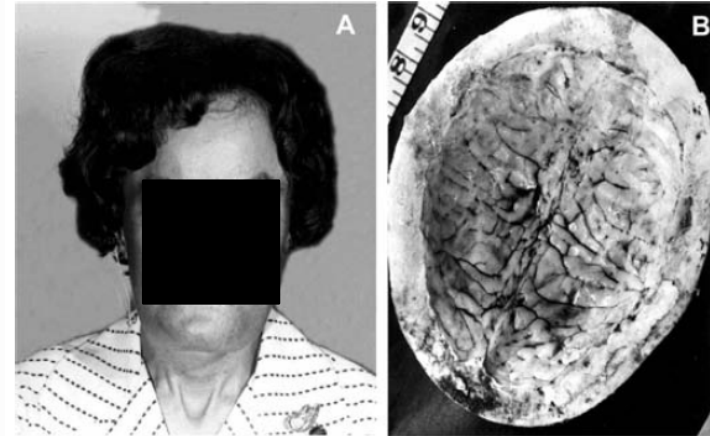
Kendler, D. et al. *Lancet* 2018; 391: 230–40

Resultat - Effekt på frakturincidens

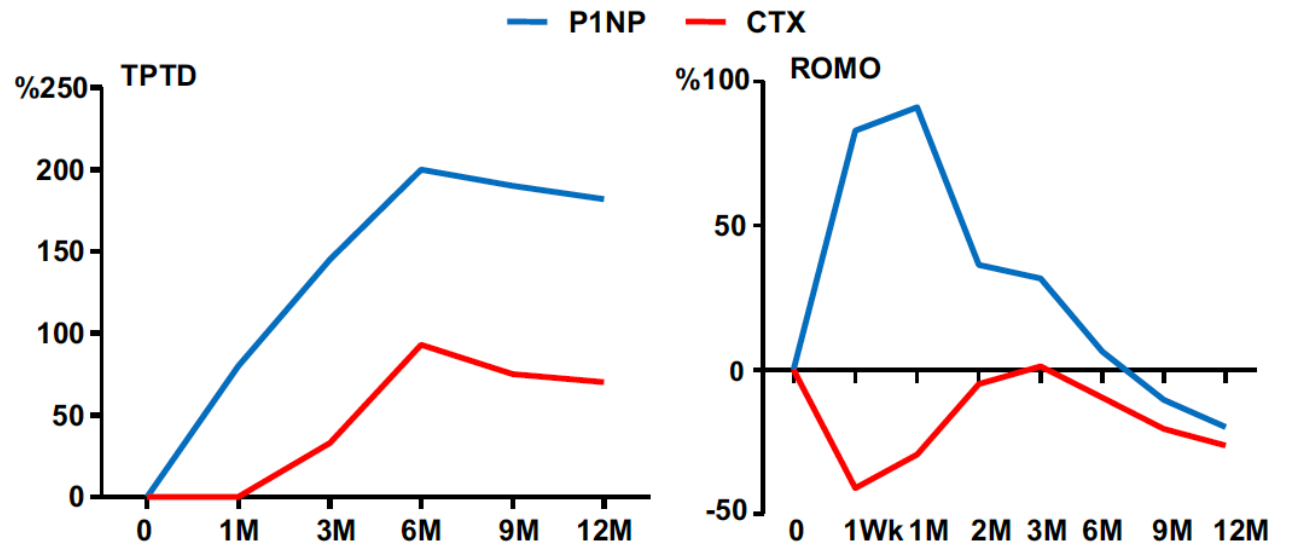
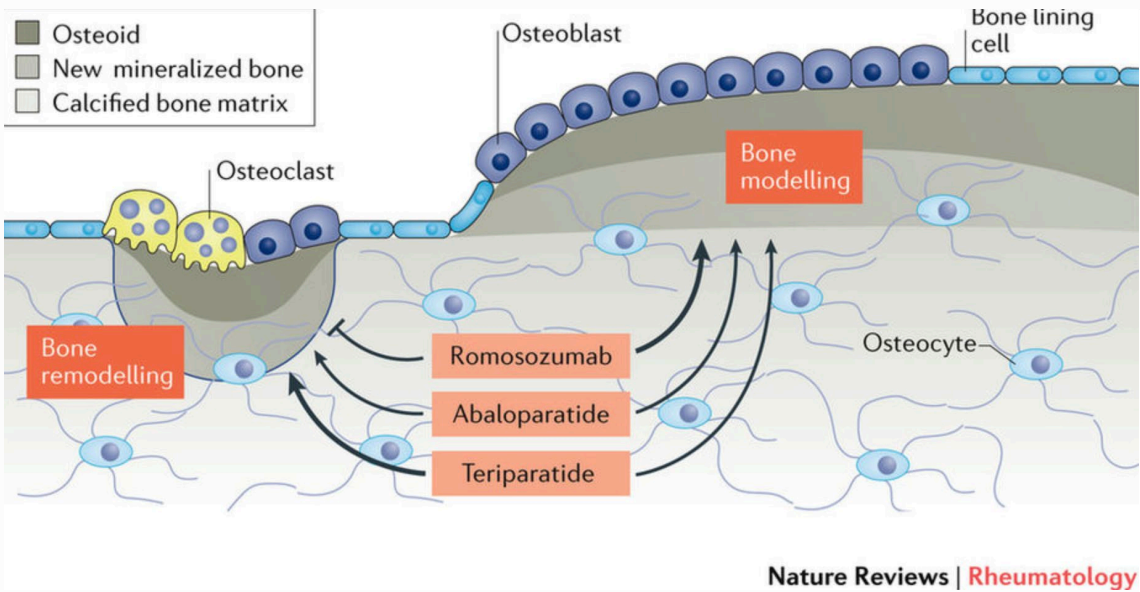


Kendler, D. et al. Lancet 2018; 391: 230-40

- Sclerosteosis (SOST) är en allvarlig skleroserande dysplasi med massiv bentillväxt vilket leder till oerhört kraftigt skelett, gigantism och tjockt skallben
- Two oberoende mutationer i en nyupptäckt gen hittades - **SOST**

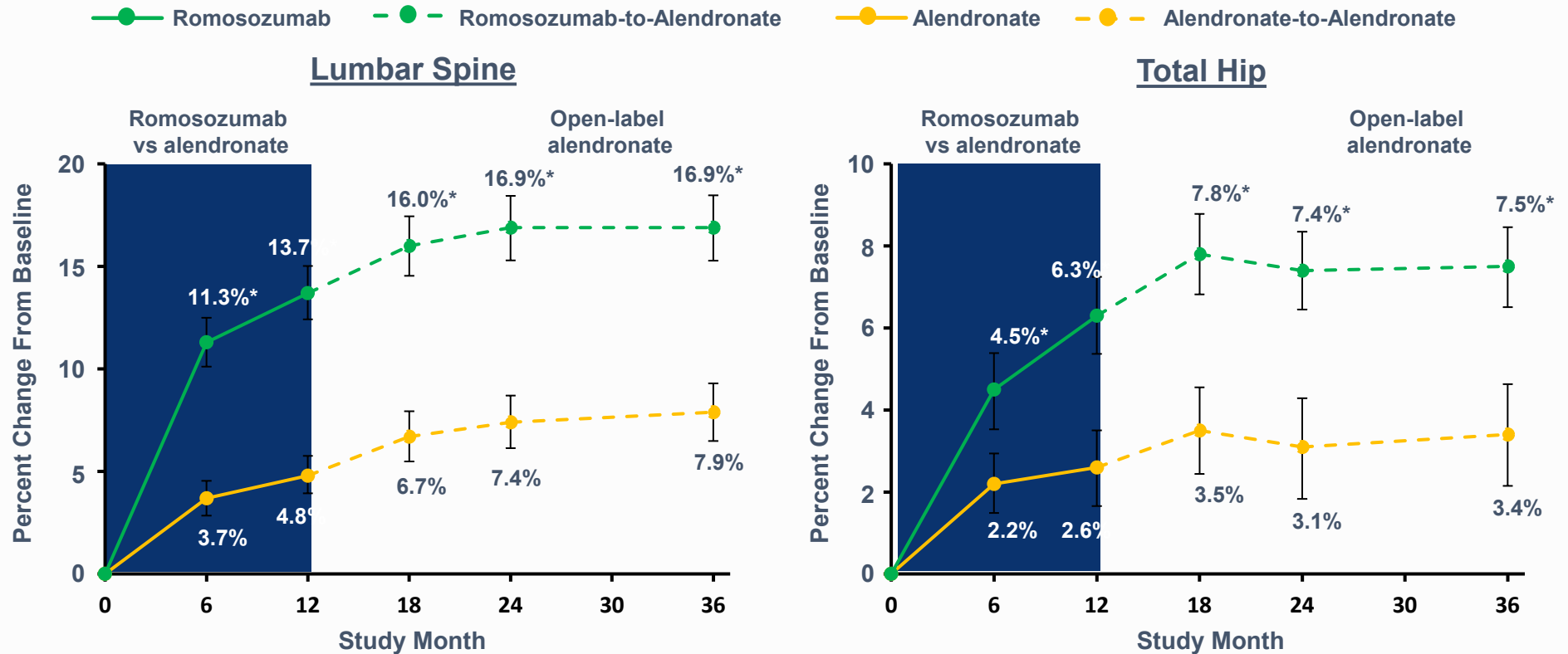


Romozosumab action



Natasha M et al. Endocrine (2016) 52:414–426

ARCH – Romosozumab vs. alendronate 12 mo, followed by open label alendronate in pm women with osteoporosis and vertebral fracture

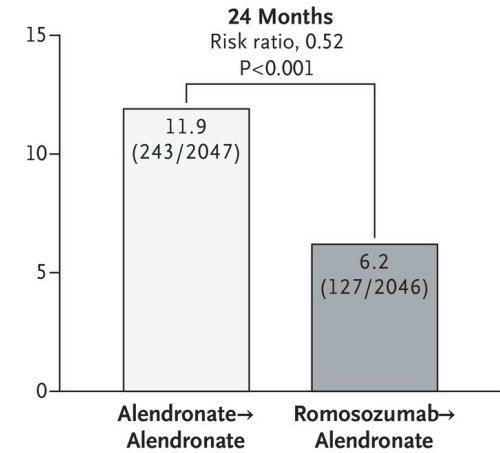
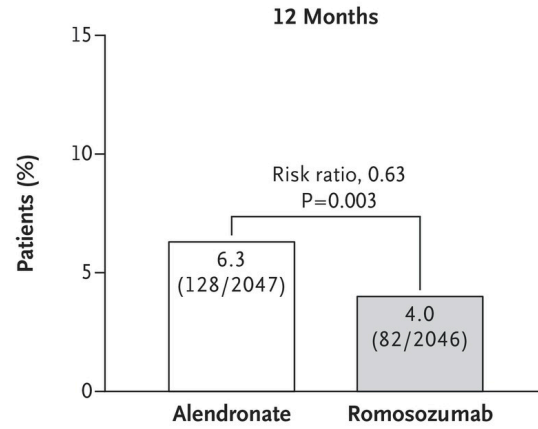


Percentage Change from Baseline in Lumbar Spine and Total Hip BMD Through Month 36

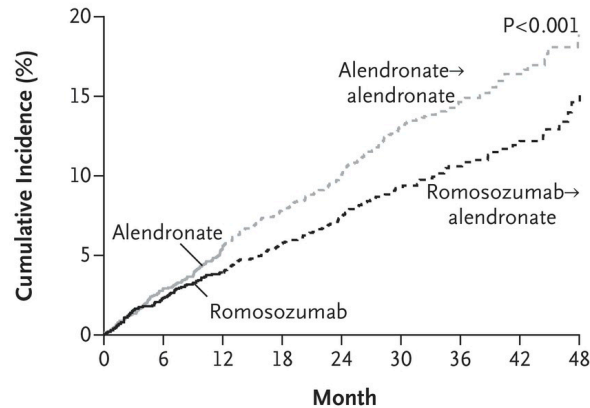
ARCH Studien

- Romosozumab vs. alendronat minskar risken för
 - Klinisk fraktur - 27%
 - Höftfraktur - 38%
 - Kotfraktur - 48%

A Incidence of New Vertebral Fracture



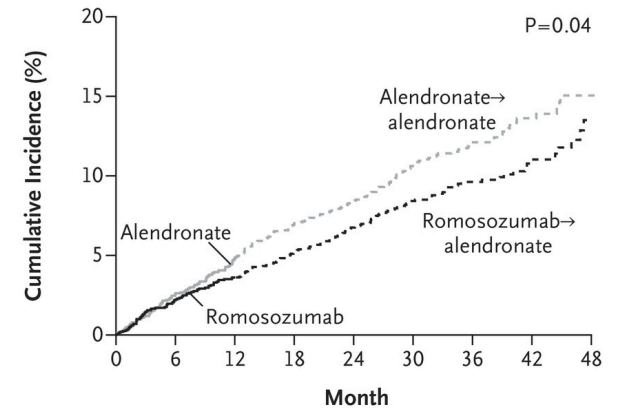
B First Clinical Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk

Alendronate	2047	1868	1743							
Romosozumab	2046	1865	1770							
Alendronate→alendronate				1645	1564	1066	680	325	108	
Romosozumab→alendronate					1683	1615	1103	705	347	109

C First Nonvertebral Fracture in Time-to-Event Analysis



No. at Risk

Alendronate	2047	1873	1755							
Romosozumab	2046	1867	1776							
Alendronate→alendronate				1661	1590	1097	697	330	110	
Romosozumab→alendronate					1693	1627	1114	714	350	109

Saag K. et al. *N Engl J Med* 2017; 377:1417-1427

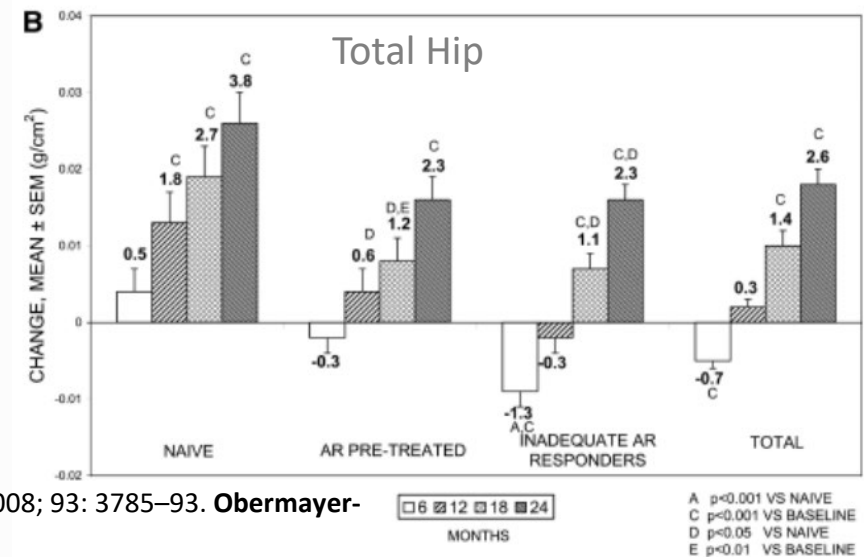
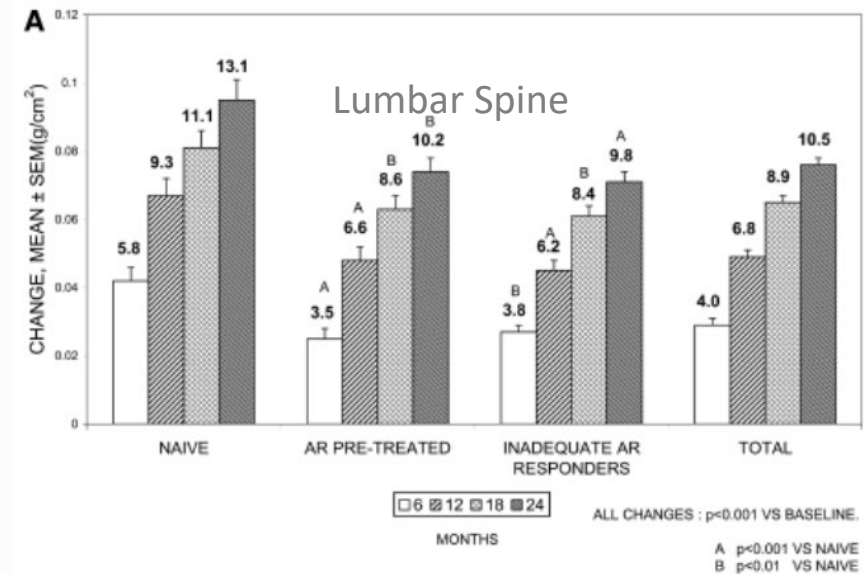
Biverkningar med Romosozumab

- Kardiovaskulära allvarliga biverkningar
 - I FRAME (3591 placebo, 3589 romosozumab) sågs ingen riskskillnad (MACE (kardiovask.död, AMI el. stroke): 0.8% i båda grupperna).
 - I ARCH (romosozumab-till-alendronate, 2046 patienter, alendronat-till-alendronate, 2047 patienter) sågs en ökad risk för AMI och stroke
 - Allvarliga kardiovaskulära händelser hos **6.5% vs. 6.1%** under hela studien
 - MACE händelser hos 41 (2,0 %) i romosozumab gruppen och 22 (1,1 %) i alendronatgruppen, HR 1,87 (95 % KI [1,11; 3,14]) under första 12 månaderna.

BOXED Warning: Romosozumab should not be used in those with prior MI or stroke

Sekventiell behandling – ordningsföljd har betydelse

- Teriparatid används ofta om annan behandling misslyckas
 - Övergående benförlust i höft eller avsaknad av ökning upp till 12 mån efter TPD insättning, när TPD ges efter aln el. ris.
- Minskat svar på TPD ses om bisfosfonat förskrivits innan



Leder BZ et al. Lancet 2015; 386: 1147–55, *Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:852–60, 2008;23:1591–1600.*

Miller PD et al. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3785–93. **Obermayer-Pietsch et al. J Bone Miner Res**

Anti-fracture efficacy of approved drug treatments for postmenopausal women and men with osteoporosis when given with calcium and vitamin D

<i>Intervention</i>	<i>Vertebral fracture</i>	<i>Non-Vertebral fracture</i>	<i>Hip fracture</i>	<i>Evidence of superiority or inferiority</i> For vertebral fracture in PM women with very high risk of fracture	<i>Licensed for use in Men</i>
Romozosumab	Ib	IIb	IIb	Superior to Alendronate (Ib)	No
Teriparatide	Ia	Ia	Ia	Superior to Risedronate (Ib)	Yes
Alendronate	Ia	Ia	Ia	Inferior to Romosuzumab (Ib)	Yes
Zoledronate	Ia	Ia	Ia	NAE	Yes
Denosumab	Ia	Ia	Ia	NAE	Yes
MHT	Ia	Ia	Ia	NAE	No

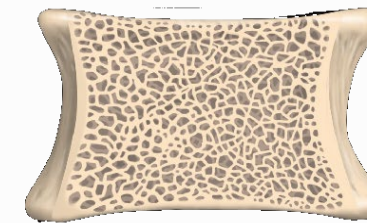
MHT=Menopausal Hormone Therapy

UK NOGG 2021: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis

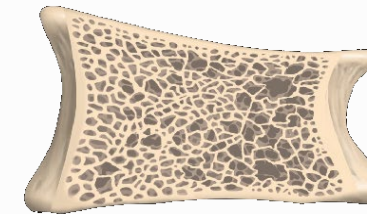
Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol 2013^a66(7): 719-25.

Vilken vårdnivå är lämplig?

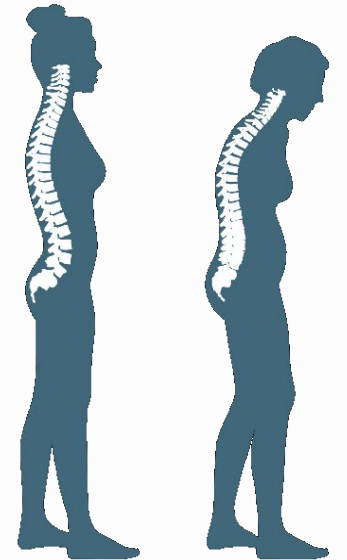
- **Skelettanabol behandling** (teriparatide och Evenity) bör sättas in och skötas av specialist med betydande erfarenhet av osteoporosbehandling, t.ex. vid en **osteoporosmottagning**
 - *Remittera patienter med t.ex.*
 - **Kotkompression (multipla el. en svår)**
 - **Multipla frakturer**
 - **Multipla riskfaktorer och hög FRAX-risk**
- Behandling med **alendronat, zoledronsyra och Prolia** kan skötas i **primärvården**, med stöd från osteoporosenhet (DXA-undersökning och råd)



Normal trabeculae



Osteoporosis



Sammanfattning - Standardförfarande för att förebygga osteoporosfrakturer - praxis

- Screena äldre frakturpatienter – frakturkedjor eller i primärvård
- Osteoporosläkemedel
 - Typ avgörs av osteoporosens svårighetsgrad och hur hög frakturrisken är
 - Skelettanabol behandling först, sedan antiresorptiv behandling - *vid mycket hög risk*
- Osteoporosskola för råd om (*kan ha viss effekt*)
 - Träning
 - Kost
 - Fallprevention



UNIVERSITY OF GOTHENBURG



REGION
VÄSTRA GÖTALAND
SAHLGRENKA UNIVERSITY HOSPITAL

- Nationellt vårdprogram

www.svos.se

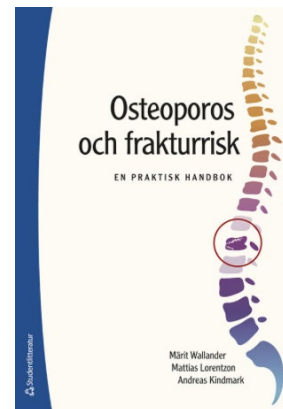


SVENSKA
OSTEOPOROS
SÄLLSKAPET

- Internetmedicin.se



- Osteoporos och frakturrisik: en praktisk handbok (2023, Studentlitteratur)



Fastställd juni 2022 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig t.o.m. juni 2024.

Huvudbudskap

- Kot- och höftfrakturer är vanliga konsekvenser av osteoporos och medför ofta allvarlig funktionsnedsättning samt ökad morbiditet och mortalitet.
- FRAX bör användas, speciellt i primärvården, för att beräkna risk för framtida frakturer.
- Det föreligger en betydande underdiagnostik och underbehandling av osteoporos trots den goda dokumentationen för terapi.

diagnosticerade kotkompressioner. Vid påtaglig kyfos med längdminskning kan patienten få problem med respiration och nedsatt rörelseförmåga.

Diagnos

Diagnosen osteoporos ställs genom bentäthetsmätning (DXA) i höft och ländrygg. Gränsen för osteoporos är 2,5 standardavvikelser (SD) under medelvärdet för unga friska kvinnor (s.k. T-score). Behandlingsindikation avgörs dock inte av diagnosen osteoporos, utan av patientens

FRAX

- FRAX är en webbaserad beräkningsmodell som sammanväger flera riskfaktorer och beräknar 10-årsrisk för osteoporosfraktur: www.shef.ac.uk/FRAX/
- FRAX ger en bra vägledning vilka patienter som behöver utredas och behandlas för osteoporos.

Tobaksrökning är en riskfaktor för osteoporos men även för framtida frakturer. Erbjud rök-



Thank you for your attention



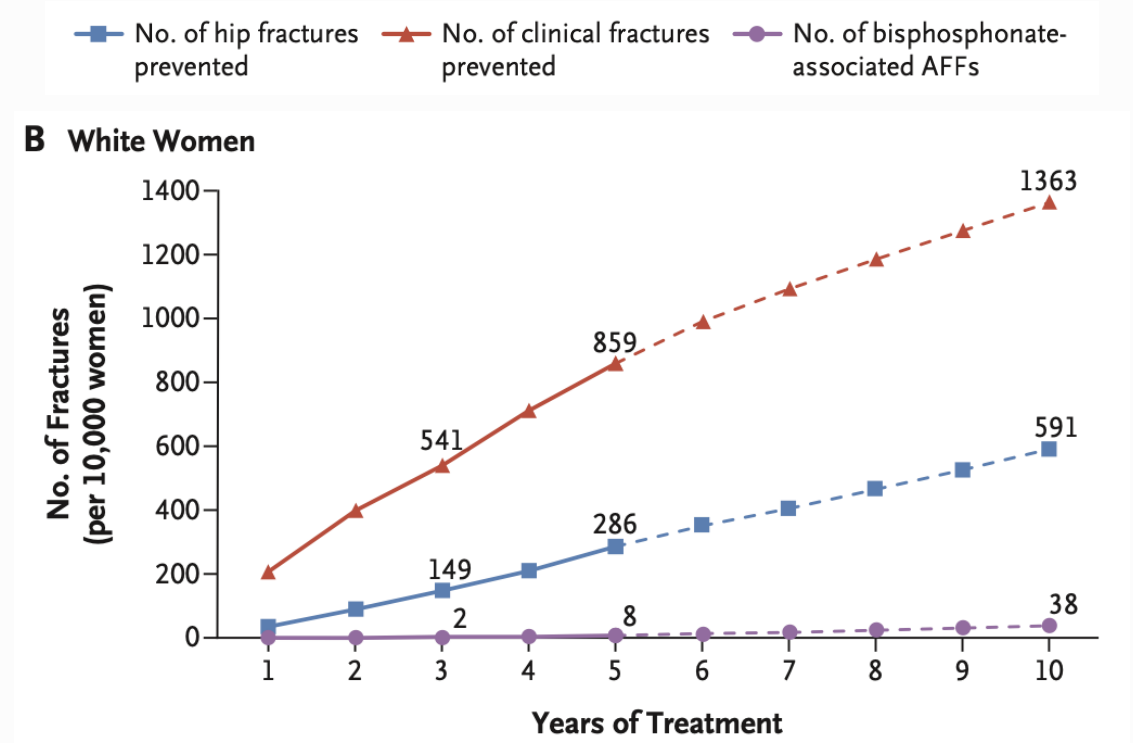
Ovanliga biverkningar med antiresorptiva läkemedel

- Atypisk femurfraktur (AFF)
 - Risk ökar med behandlingstid
 - 1,8/100,000 personår vid 2 års behandling, 113/100,000 personår vid 8-10 års behandling
- Osteonekros i käke (ONJ)
 - Incidens hos patienter med osteoporos \approx 1/10,000 och 1/100,000, som endast överstiger populationsincidensen något
 - Vid cancerbehandling 1-10% risk (10x högre dos zol, 12x högre dos med Dmab)



Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates

- Women 50 years of age or older who were receiving bisphosphonates and who were enrolled in the Kaiser Permanente Southern California health care system
- Among 196,129 women, 277 atypical femur fractures occurred
- The risk–benefit profile was modeled for 1 to 10 years of bisphosphonate use to compare associated atypical fractures with other fractures prevented.



5 år

107:1

10 år

36:1

Black, D. et.al. N Engl J Med 2020;383:743-53.