

# Behandling av osteoporos

## – Behandlingsrekommendation

### Inledning

Läkemedelsverket anordnade i månadsskiftet januari/februari 2007 ett expertmöte för att uppdatera rekommendationer från 2004 om behandling av osteoporos. Orsakerna till denna uppdatering är bland annat tillkomst av nya läkemedel och läkemedelsberedningar samt ny kunskap om sjukdomen.

Syftet med behandlingen av osteoporos har med tiden förändrats från förebyggande av osteoporos som sådan till förebyggande av frakturer, det vill säga utveckling av manifest osteoporos.

### Definitioner

Osteoporos är en av flera riskfaktorer för frakturer och definieras som en systemisk skelettsjukdom, karakteriserad av reducerad benhållfasthet på grund av minskad benvävnad och/eller förändrad benkvalitet. Den kliniska manifestationen av osteoporos är ”lågenergifraktur” (oftast fraktur vid fall i samma plan). De vanligaste lågenergifrakturerna är kot-, höft- och handledsfraktur. Världshälsoorganisationen (WHO) lanserade 1994 följande operationella definitioner baserade på bentätthetsmätning. Observera att dessa endast gäller för postmenopausala kvinnor.

*Normal bentätthet:* Bentätthet (BMD; g/cm<sup>2</sup>) över – 1 standardavvikelse (SD) från medelvärdet hos friska unga vuxna kvinnor (T-score  $\geq -1$ ).

*Låg bentätthet (osteopeni):* Bentätthet mellan 1 och

2,5 SD under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score  $< -1$  till  $> -2,5$  SD).

*Osteoporos:* Bentätthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor (T-score  $\leq -2,5$  SD).

*Manifest osteoporos:* Bentätthet 2,5 SD eller mer under medelvärdet för friska unga vuxna kvinnor och en eller flera lågenergifrakturer (osteoporosfraktur + T-score  $\leq -2,5$ ).

Definitionen gäller mätning med DXA i höft eller rygg. Det finns ingen motsvarande operationell definition för osteoporos hos män (se för övrigt nedan). Osteoporos betraktas enligt denna definition som en riskfaktor för fraktur och inte som en sjukdom i sig.

Förekomsten av osteoporos framgår av Tabell I. Diagnostiken av osteoporos hos kvinnor i åldersgruppen 80–89 år avseende ländryggen påverkas sannolikt av degenerativa förändringar med reaktiva benpålagringar, vilket ger ett vilseledande utfall av bentätthetsmätningen och därmed en skenbart minskad prevalens av osteoporos.

### Frakturepidemiologi

Förekomsten av frakturer har ökat dramatiskt under de senaste femtio åren i västvärlden och detta gäller de flesta frakturtyper, huvudsakligen på grund av en demografisk förändring med ökat antal äldre. Flera studier talar även för att det funnits en incidensökning av flertalet osteoporosfrakturer från 1950-talet

### Faktaruta 1.

#### Ordförklaringar

BMD: Bone mineral density (g/cm<sup>2</sup>), DXA: Dual X-ray absorptiometry.

BMI: Body mass index = vikt/längd<sup>2</sup>.

T-score = antalet standardavvikelser (SD) från medelvärdet i en ung frisk population av samma kön.

Z-score = antalet standardavvikelser (SD) från medelvärdet i en åldersmatchad population av samma kön.

Primär osteoporos: postmenopausal och åldersrelaterad benskörhet.

Sekundär osteoporos: benskörhet orsakad av bakomliggande sjukdom eller läkemedel.

Hos män under 50 år samt hos barn skall åldersmatchat Z-score användas.

Tabell I. Andelen kvinnor i Sverige med diagnosen osteoporos (efter WHO:s definition).

Källa: SBU-rapport 127.

	Åldersgrupp			
	50–59 år	60–69 år	70–79 år	80–89 år
Mätning i lårbenshals	7 %	22 %	31 %	36 %
Mätning i ländrygg	13 %	36 %	43 %	33 %

till slutet av 1980-talet med en dryg fördubbling av risken, men nyare data tyder på att den åldersstandardiserade höftfrakturincidensen har planat ut och eventuellt även minskat något för postmenopausala kvinnor.

Förekomsten av de flesta typer av lågenergifrakturer ökar kraftigt med åldern hos både män och kvinnor. Inom varje åldersgrupp är förekomsten av höftfrakturer högre bland kvinnor än bland män. Skandinavien är det område i världen som har högst incidens av höft- och kotfrakturer. Orsakerna till detta har inte tillfredsställande klarlagts. I Sverige inträffar årligen 18 000 höftfrakturer och cirka 25 000 handledsfrakturer. Incidensen av kotkompressioner – förmodligen den vanligaste och viktigaste frakturen ur ett profylaktisk perspektiv – är sannolikt kraftigt underskattad.

## Etiologi

Etiologin till fraktur kan grovt delas in i fyra huvudgrupper, alla relaterade till ålder.

1. Faktorer som ökar sannolikheten för ett trauma/fall, till exempel yrsel, användning av sedativa och alkohol, dålig balans men också faktorer i miljön som hala gångytor, lösa mattor och ställen att snubbla på, såsom trösklar. Akuta och kroniska sjukdomar leder ofta till nedsatt balans och ökad falltendens.
2. Själva traumat: energiberöende mekanism – ju högre energi, desto högre frakturrisik. Ett trauma mot höften från sidan medför till exempel högre risk för höftfraktur än ett fall framåt som ofta avvärs något.
3. Skelettets förmåga att motstå ett trauma. Denna beror av skelettets massa, kvalitet, geometri och storlek; samtliga till stor del bestämda av genetiska faktorer.

### Faktaruta 2.

#### Risikfaktorer för fraktur

Kvinnor har högre frakturrisik än män.

##### Starka riskfaktorer

- Hög ålder.
- Tidigare lågenergifraktur hos individer efter 50 års ålder, främst höft-, kot-, handleds-, överarms- och bäckenfraktur.
- Bentäthet  $< -2,5$  SD.
- Höftfraktur eller kotfraktur hos någon förälder.
- Systemisk glukokortikoidbehandling under minst tre månader.

##### Svaga riskfaktorer

- BMI  $< 20$  kg/m<sup>2</sup>.
- Vikt hos kvinna  $< 55$  kg vid genomsnittslängd.
- Rökning.
- Ofrivillig viktförlust mer än 5 kg sista året.
- Inaktivitet.
- Menopaus före 45 års ålder.
- Ökad fallbenägenhet.

Frakturrisiken och därmed indikationen för utredning och behandling ökar med ökande antal riskfaktorer. Man kan idag inte ange ett entydigt riskscore på grundval av de nämnda riskfaktorerna, men de kan ge en antydning om patientens frakturrisik.

4. Skydd: Energiabsorption genom till exempel mjukdelar eller polstring och skyddande neuromuskulära reflexer som parerar och dämpar fall.

## Patofysiologi

Benvävnaden genomgår under hela livet en kontinuerlig remodellering som medverkar till att bibehålla och anpassa den biomekaniska styrkan till belastningen. Den maximala benmassan uppnås vid 20–30-årsåldern hos både kvinnor och män. Därefter minskar benmassan kontinuerligt på grund av en obalans i remodelleringsprocessen genom att benresorptionen är större än bennybildningen.

Vid primär osteoporos hos kvinnor är den negativa remodelleringsbalansen förstärkt genom en ökad omsättning av skelettet som omedelbart postmenopausalt är relaterad till östrogenbortfall. Det föreligger då ett ökat resorptionsdjup och en ökad utbredning av resorptiva ytor samtidigt som det föreligger en relativ formativ obalans. De osteoporotiska förändringarna är mest uttalade i det trabekulära benet, dvs. den metabolt mest aktiva vävnaden. Irreversibel benförlust uppstår vid perforation av trabeklerna. Trabekulärt ben förekommer i kotor och ändarna av de långa rörbenen, varför dessa är vanliga lokaler för osteoporosrelaterade frakturer.

Förlusten i både trabekulärt och kortikalt ben efter 65-årsåldern sker i samma utsträckning hos båda könen. I denna åldersgrupp kan bristande D-vitamin syntes och -aktivering samt förändringar i andra hormonsystem som minskning av könshormoner och IGF I vara av betydelse.

Sekundär osteoporos är osteoporos förorsakad av underliggande sjukdomar (till exempel celiaki eller hypertyreos) eller av läkemedelsbehandling med till exempel glukokortikoider. Se avsnittet Sekundär osteoporos.

## Diagnostik

### Målsättning

Syftet med utredningen är:

1. att kvantifiera risken för frakturer i framtiden.
2. att diagnostisera osteoporos och påvisa eventuella orsaker.

### Klinisk bedömning

- Anamnes innefattande genomgångna frakturer och andra relevanta riskfaktorer för fraktur. Eventuell förekomst av ryggsmärta och funktionsnedsättning.
- Klinisk undersökning bör omfatta mätning av längd och vikt samt fysikalisk undersökning och bedömning av rörelseorganens funktion, inklusive rygg och leder.
- Klinisk utredning bör utesluta bakomliggande sjukdomsorsaker (sekundär osteoporos) och innefatta bedömning av allmäntillståndet samt uppmärksamma frakturdisponerande läkemedel, t.ex. sedativa och neuroleptika.

### Mätning av bentäthet

Mätning med DXA i höft och ländrygg rekommenderas vid osteoporosutredning, eftersom denna metod är bäst validerad. Perifera bentäthetsmätningar kan ej ersätta DXA-mätning i höft- och ländrygg för diagnostik och prevention av fraktur hos enskilda patienter.

Det saknas vetenskaplig grund för att rekommendera generell screening avseende bentäthet. Det är motiverat att undersöka individer med ökad frakturrisik (Faktaruta 2). Mätning av bentäthet bör endast utföras om patienten kan förväntas medverka till behandling eller frakturprebyggande åtgärder. Resultat av bentäthetsmätningar bör alltid värderas i relation till förekomst av andra riskfaktorer för fraktur.

Uppföljande mätning rekommenderas i normalfallet efter tidigast två år, men kan vara motiverad tidigare. Vid anabol behandling, kortisonbehandling och vid t.ex. uppföljning av transplantationspatienter kan kortare intervall vara indicerat.

Fortsatt minskning av bentäthet kan tala för bakomliggande sjukdom eller bristande compliance.

### Röntgenundersökning av bröst- och ländrygg

Röntgenundersökning av bröst- och ländrygg bör göras hos patienter med misstanke om kotfraktur vid till exempel längdminskning mer än 3 cm före 70 års ålder eller mer än 5 cm efter 70-årsåldern och/eller påtagliga nytillkomna ryggsmärtor hos medelålders och äldre personer.

Röntgenundersökning är också av värde när man skall bedöma resultaten av bentäthetsmätning i ländryggen, eftersom bentätheten där ofta kan vara svårvärderad på grund av kotfrakturer, spondylartros och deformiteter. Röntgenundersökning är också viktig

för att utesluta differentialdiagnoser såsom kotdestruktioner.

Vid misstanke om kotkompression utförs rygg-röntgen lämpligen före bentäthetsmätning.

### Laboratoriediagnostik vid osteoporosutredning

#### Laboratoriediagnostik för att utesluta sekundär osteoporos

Det är viktigt att ta ställning till om sekundär osteoporos föreligger, exempelvis myelom, hyperparatyroidism, Cushings syndrom, tyreotoxikos, D-vitaminbrist eller malabsorption.

Följande laboratorieprover bör regelmässigt analyseras vid osteoporosutredning: Hb, SR, S-kalcium, TSH, S-ALP och S-kreatinin. Hos äldre med misstänkt D-vitaminbrist bör joniserat kalcium och paratyreoideahormon samt eventuellt 25-hydroxi-vitamin D analyseras. Vid progredierande sjukdom och kraftigt minskad bentäthet bör alltid sekundär osteoporos övervägas och laboratorieundersökningar riktas mot specifik sjukdom.

#### Metabola benmarkörer

Det finns inga laborietester avseende blod eller urin (benmarkörer) som kan användas för diagnostik av osteoporos eller som entydigt kan hänföra en enskild patient till en högriskgrupp på grund av stor biologisk och analytisk variation. Metabola benmarkörer har därför ingen plats i rutinsjukvården. De används däremot i studier för att skilja grupper med olika frakturrisik, för uppföljning av behandling (compliance) samt för studier avseende läkemedels farmakodynamik.

### Icke-farmakologisk behandling

Viktiga påverkbara riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer är fysisk inaktivitet, låg vikt, tobaksrökning, hög alkoholkonsumtion, fallbenägenhet, nedsatt syn och brist på vitamin D. Vid behandling av patienter med osteoporos är det viktigt att identifiera och, om möjligt, påverka förekomst av dessa riskfaktorer.

Bland dessa riskfaktorer framstår fallbenägenhet som en av de allra viktigaste. För att minska antalet fall hos äldre har följande åtgärder visat sig ha betydelse: träning av muskelstyrka och balans samt åtgärder riktade mot fallrisker inklusive undvikande av framför allt sederande läkemedel. Bruk av höftskydd förefaller minska risken för höftfraktur hos de allra äldsta (Evidensgrad 1a), men bristande följsamhet är ett problem.

### Farmakologisk behandling

Endast de läkemedel som i kontrollerade studier visats minska risken för frakturer kan rekommenderas för behandling av osteoporos. Dessa läkemedel benämns i det följande som benspecifika läkemedel. Preparat som uppfyller detta kriterium är kalcium och vitamin D, bisfosfonater, strontiumranelat, SERM (selektiva

östrogenreceptormodulerare), östrogen/tibolon och paratyreoideahormon (PTH) och PTH-analoger.

### Kalcium och vitamin D

Kalciumabsorptionen och bildning av D-vitamin i huden avtar med ökande ålder. Varierande D-vitaminivåer och bristtillstånd förekommer ofta efter 80 års ålder.

- Behandling med vitamin D och kalcium i kombination minskar risken för icke-vertebrala frakturer hos institutionsboende äldre kvinnor (Evidensgrad 1a). Det är rimligt att överväga behandling av kvinnor över 80-årsåldern oavsett boendeform, framför allt om de är allmänt sköra eller har bristfällig nutrition och sällan vistas utomhus (Rekommendationsgrad A). Dessa faktorer ökar risken för brist på vitamin D. Behandling av män kan också övervägas, eftersom de har en hög risk för höftfraktur efter 80 års ålder.
- Vitamin D och kalcium bör förskrivas vid behandling med benspecifika läkemedel, eftersom behandlingsstudierna med bisfosfonater, selektiva östrogenreceptormodulatorer, strontiumranelat och PTH har samtliga innefattat samtidig behandling med kalcium och i de flesta fall vitamin D (Rekommendationsgrad A).
- Behandling med vitamin D och kalcium minskar förlust av benmassa vid långvarig peroral kortisonbehandling och rekommenderas, trots att frakturdata saknas (Rekommendationsgrad B).
- Behandling med vitamin D och eller kalcium är motiverad vid påvisad brist och till vissa grupper med risk att utveckla brist på vitamin D och kalcium (se bakgrundsdokumentationen, Rekommendationsgrad C).
- Kalcium eller vitamin D givna var för sig har inte visats minska frakturrisken hos gamla kvinnor eller män (Evidensgrad 1a).
- Primärprevention med vitamin D och kalcium i kombination har inte visats minska risken för fraktur hos personer under cirka 80 år (Evidensgrad 1a). Detta gäller även vid osteopeni.

Rekommenderade doser:

- Kalcium 500–1 000 mg/dag och
- Vitamin D 400–800 IE/dag (motsvarar 10–20 mikrogram).

I rekommenderade doser har kalcium och vitamin D inga allvarliga biverkningar, men serumkalcium bör kontrolleras före behandling. Man bör också vara försiktig vid behandling av personer som tidigare haft njursten.

### Bisfosfonater

Bisfosfonater är syntetiska pyrofosfatanaloger, som retineras i benvävnaden under mycket lång tid. Bisfosfonater hämmar osteoklasternas förmåga att resorbera ben och ökar benmassan i ländrygg och höft. Patienter som får bisfosfonater bör också ges tillskott av kalcium och vitamin D.

Absorptionen efter peroralt intag är mycket låg

och minskas starkt av samtidigt intag av mat och dryck (förutom vatten) och andra läkemedel, framför allt kalcium. Det är viktigt att bisfosfonater tas enligt instruktioner.

### Alendronsyra

Den frakturprebyggande effekten är tydligt visad vad gäller kotfrakturer och perifera frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (Evidensgrad 1a). Studieresultaten tyder också på att behandlingen förebygger höftfraktur men data är inte lika säkra då antalet höftfrakturer i studierna är lågt (Evidensgrad 1b). Den frakturprebyggande effekten tycks vara störst hos patienter med tidigare frakturer eller mycket låg benmassa (T-score < -2,5) (Evidensgrad 1a). Frakturreduktion är dokumenterad för daglig dosering med 10 mg. Veckotabletten (70 mg) är godkänd baserat på bentäthetsdata – frakturdata saknas. Det finns en randomiserad placebokontrollerad studie där alendronsyra 10 mg per dag under två år ökade bentätheten samt resulterade i signifikant färre frakturer (Evidensgrad 1b). I denna studie hade 30 % av männen tecken på hypogonadism, men detta påverkade inte behandlingseffekten.

### Etidronat

Etidronatbehandling minskar risken för kotfraktur hos postmenopausal kvinnor med osteoporos (Evidensgrad 2b). Minskad risk för perifera frakturer har inte visats. Dokumentationen är svag, varför läkemedlet inte kan rekommenderas.

### Ibandronat

Den frakturprebyggande effekten är tydligt visad vad gäller kotfrakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (Evidensgrad 1b). Minskad risk för perifera frakturer har inte visats. Månadstabletten (150 mg) är godkänd baserat på bentäthetsdata, men ingår för närvarande inte i läkemedelsförmånen.

### Risedronsyra

Den frakturprebyggande effekten är tydligt visad vad gäller kotfrakturer och perifera frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (Evidensgrad 1a). Vad gäller höftfraktur finns för risedronsyra en randomiserad kontrollerad prövning som visar frakturreduktion vid behandling av äldre med uttalat låg bentäthet (Evidensgrad 1b). Frakturreduktion är dokumenterad för daglig dosering med 5 mg. Veckotabletten (35 mg) är godkänd baserat på bentäthetsdata.

I en placebokontrollerad tvåårsstudie ökade 35 mg risedronsyra en gång i veckan bentätheten i ländrygg, lårbenshals, trokanter och höft jämfört med placebo hos män med osteoporos (Evidensgrad 1b). Effekt mot frakturer sågs inte i denna studie.

### Zoledronsyra

Administreras intravenöst en gång årligen. Den frakturprebyggande effekten är tydligt visad vad gäller kotfrakturer och perifera frakturer hos kvinnor med postmenopausal osteoporos (Evidensgrad 1a). Studieresultaten tyder också på att behandlingen fö-

rebygger höftfraktur men data är inte lika säkra, då antalet höftfrakturer i studierna är lågt (Evidensgrad 1b). Zoledronsyra kan eventuellt komma att godkännas för behandling av postmenopausal osteoporos under 2007.

#### *Hur länge bör behandling med bisfosfonater fortgå?*

Tillförlitliga data för säkerhet och effekt finns för tre års behandling (Evidensgrad 1a). Förlängd behandling med alendronsyra upp till tio år och risedronsyra upp till sju år har visat fortsatt ökning av benmassan i ländryggen (Evidensgrad 2b). Det är oklart hur denna ökning av benmassan är relaterad till skelettets hållfasthet och frakturrisken. Efter utsättning förefaller den antiresorptiva effekten kvarstå under flera års tid.

På grund av den långa retentionstiden av bisfosfonater i ryggen bör man överväga att utsätta behandlingen tillfälligt eller permanent efter tre till fem år. Detta beslut bör grundas på patientens frakturrisik och ålder (Rekommendationsgrad D).

#### *Biverkningar av bisfosfonater*

Gastrointestinala biverkningar förekommer vid behandling med alla bisfosfonater. Allvarliga esofagusbiverkningar är rapporterade för alendronsyra i daglig dosering och man måste därför vid insättning och uppföljning lägga stor vikt vid instruktionen för tablettintag.

Långtidseffekterna av bisfosfonater på benvävnad är ofullständigt kända och detta bör medföra en restriktivitet i användningen hos yngre individer. Eftersom bisfosfonater retineras i benvävnad under lång tid finns det en teoretisk risk att skelettet efter ett antal år blir skörare på grund av anrikning av mikrofrakturer. Det måste betonas att denna biverkan inte har observerats i kliniska studier. Särskild försiktighet bör iaktas avseende behandling av fertila kvinnor.

En mycket sällsynt biverkan, osteonekros i käkbenet, har beskrivits vid behandling med intravenösa bisfosfonater, företrädesvis vid högdosbehandling av patienter med maligna sjukdomar, ofta myelom. Data avseende den eventuella förekomsten av denna biverkan hos patienter som behandlas mot osteoporos är otillräckliga.

#### **Östrogen och tibolon**

Östrogenets verkningsmekanism på benmassa är anti-resorptiv. Vid östrogensubstitution efter menopausen normaliseras den ökade benomsättningen. Tibolon har östrogenliknande effekter och lindrar typiska klimakteriesymtom och ökar bentäthet i motsvarande grad som östrogenbehandling (Evidensgrad 1a).

De flesta östrogenpreparat (konjugerade ekvina östrogen och östradiol) har tidigare haft indikationen: ”förebyggande av osteoporos hos kvinnor med ökad risk för framtida benskörhetsfrakturer”. Eftersom östrogenbehandling visats medföra effekter även på ett flertal andra organsystem, har nytta-riskbalansen för östrogen och tibolon vid frakturprevention omprövats. Vid en sammanvägning av nyttan och risken

med östrogenbehandling beslöt den europeiska läkemedelsnämnden (2003) att indikationen för östrogenpreparat och tibolon avseende frakturprevention skall lyda: ”förebyggande av osteoporos hos postmenopausal kvinna med hög risk för framtida fraktur, om hon inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos”.

#### *Frakturreducerande effekt*

Behandling med medelpotenta östrogenpreparat, med eller utan gestagentillägg, minskar risken för höft-, kot- och andra osteoporotiska frakturer (Evidensgrad 1a). Såväl observationsstudier som experimentella studier visar resultat i samma riktning, och resultaten stöds av data från studier avseende endast bentäthetsmätning. Resultat föreligger främst för primärprevention, medan studier med fraktur som primärt effektmått hos kvinnor med hög risk för fraktur saknas. Det är emellertid rimligt att anta att den frakturreducerande effekten finns även hos kvinnor med ökad risk för osteoporosrelaterad fraktur.

Data från observationsstudier tyder på att östrogenets skyddseffekt mot frakturrisik försvinner inom något år efter utsatt behandling (Evidensgrad 2b).

#### *Risker vid östrogenbehandling*

##### *Cancerrisk*

Behandling med medelpotenta östrogenpreparat medför en måttligt ökad risk för bröstcancer (Evidensgrad 1b). Risken ökar med behandlingstidens längd och förefaller återgå till utgångsrisken inom några (högst fem) år efter utsättning. Riskökningen har visats vara större vid kombinerad östrogen-gestagenbehandling än med östrogen enbart, oavsett om gestagenet tillförts sekventiellt eller kontinuerligt och oavsett typ av gestagen (Evidensgrad 2b). Data föreligger även, som kan tala för ökad mortalitet i bröstcancer vid östrogenbehandling (Evidensgrad 2b).

Östrogenbehandling av kvinnor med kvarvarande uterus innebär en durationsberoende riskökning för endometriehyperplasi och endometriecancer, som minskar påtagligt vid sedvanlig kombinationsbehandling med gestagen (Evidensgrad 2a). Skyddseffekten mot endometriehyperplasi och endometriecancer tycks bli större ju fler dagar per 28-dagarscykel som gestagenet ges.

Resultat från epidemiologiska studier och från en randomiserad kontrollerad studie talar för att långvarig hormonsubstitution kan ge en något ökad risk för ovarialcancer (Evidensgrad 2b). Vad gäller ovarialcancerrisk är associationer med gestagentillägg, typ av östrogen eller östrogen-gestagenkombination och administrationsätt oklara samt mortalitet i ovarialcancer.

Det finns stöd för att östrogensubstitution minskar risken för kolorektal cancer (Evidensgrad 1b).

##### *Hjärtinfarkt, stroke och venös tromboembolism (VTE)*

En randomiserad studie (WHI) visade att kombinationsbehandling med östrogen och gestagen med-

förde en viss riskökning för hjärtinfarkt och stroke under första behandlingsåret (Evidensgrad 1b). Subgruppsanalyser talade för att risken för hjärtinfarkt möjligen inte var ökad om behandlingen påbörjades i nära anslutning till menopaus.

En hittills opublicerad studie med tibolon i dosen 1,25 mg per dag, avseende frakturprevention hos äldre kvinnor (medelålder 68 år) avbröts i förtid på grund av en ökad risk för stroke i behandlingsgruppen.

Oralt östrogen och östrogen-gestagen i kombination innebär en nära trefaldig ökning av risken för venös tromboembolism, VTE (Evidensgrad 1b). Risken för VTE vid transdermal tillförsel av östrogen är ofullständigt känd.

### Raloxifen

Raloxifen verkar via östrogenreceptorer och har agonist/antagonistegenskaper beroende på målorgan. Information angående frakturreducerande effekt kommer från en stor multicenterstudie. Pågående behandling med raloxifen minskar risken för kotfraktur hos kvinnor med osteoporos och minskad risk har visats efter fyra års behandling. Effekten på frakturincidens vid långtidsbehandling är oklar, men ökningen i bentäthet kvarstod efter sju års behandling. Däremot har ingen skyddseffekt på övriga frakturer visats (Evidensgrad 1b).

Data talar för att effekten på bentätheten avtar inom första året efter utsättning.

Raloxifen ger minskad risk för östrogenreceptorpositiv bröstcancer (Evidensgrad 1a). För endometriecancer har förändrad risk ej påvisats. Risken för trombos och lungemboli har visats öka i motsvarande grad som vid östrogenbehandling, medan risken för hjärt-kärlsjukdom inte påverkas (Evidensgrad 1a). Raloxifen kan förstärka vasomotoriska postmenopausala symtom.

### Paratyreoideahormon

Två preparat finns på marknaden. Teriparatid (PTH 1–34) är ett bioteknologiskt framställt fragment av naturligt förekommande paratyreoideahormon. PTH 1–84 (parathormon) är rekombinant intakt paratyreoideahormon. Läkemedlen tillförs som dagliga subkutana injektioner. Till skillnad från bisfosfonater och östrogener verkar dessa läkemedel inte anti-resorptivt utan genom att stimulera osteoblaster till ökad benbildning, dvs. har anabol effekt.

### Teriparatid

En randomiserad, kontrollerad studie med teriparatid hos kvinnor med manifest postmenopausal osteoporos har visat ökad benmassa i ländrygg och höft samt frakturreduktion vad gäller kotfrakturer och perifera frakturer (Evidensgrad 1b). Data saknas avseende höftfrakturer. En studie på män visade liknande ökning av benmassa. Studien var liten med kort uppföljningstid, och frakturdata är otillräckliga. Teriparatid är godkänt i EU för behandling av manifest osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

### Parathormon (PTH 1–84)

En randomiserad, kontrollerad studie med PTH 1–84 hos kvinnor med postmenopausal osteoporos har också visat goda effekter på bentäthet i rygg och höft, men frakturreduktion enbart avseende kotfrakturer (Evidensgrad 1b). Jämförande studier med andra osteoporosläkemedel saknas. PTH 1–84 är godkänt för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för frakturer.

Kalcium och vitamin D skall ges som basbehandling liksom vid övrig benspecifik behandling. Rekommenderad behandlingstid för teriparatid bör ej överstiga 18 månader. För PTH 1–84 är rekommenderad behandlingstid 18 månader, baserat på studien som ligger till grund för dess registrering, men erfarenhet av behandling upp till 24 månader finns.

Efter behandlingen får individuella bedömningar avgöra ifall patienten bör fortsätta behandling med anti-resorptiva läkemedel. Flera studier har visat att förlust av benmassa efter utsättning av PTH-behandling kan förhindras av anti-resorptiv behandling. Erfarenheter av kombinationsbehandling och cyklisk behandling är otillräckliga.

Det måste framhållas att erfarenheterna av dessa läkemedel i dagsläget är begränsade, varför *preparaten bör vara förbehållna specialkunniga läkare med stor erfarenhet av osteoporosbehandling*. Det är också önskvärt med en systematisk uppföljning av användningen, t.ex. i form av ett kvalitetsregister.

Användningen bör vara individualiserad och läkemedlen bör endast ges vid uttalad manifest postmenopausal osteoporos eller postmenopausal osteoporos med hög risk för fraktur. Läkemedlen är inte godkända för användning hos män.

Enligt beslut i Läkemedelsförmånsnämnden är teriparatid och parathormon förmånsberättigade för behandling av postmenopausala kvinnor:

- 1) som andra- eller tredjehandsbehandling vid bentäthet med T-score mindre än  $-2,5$  och då:
  - a) Patienten haft minst en klinisk kotfraktur och det dokumenteras att patienten på grund av biverkningar eller kontraindikationer inte tolererar annan benskörhetsbehandling (bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat);
  - b) patienten drabbats av upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer under pågående behandling med bisfosfonat, raloxifen eller strontiumranelat.
- 2) som förstahandsbehandling endast för patienter som har T-score  $< -3$  och har haft upprepade (minst två) kliniska kotfrakturer samt efter utredning bedöms ha mycket hög risk för ny kotfraktur.

### Strontiumranelat

Strontiumranelat är ett salt av tvåvärt strontium och den flervärda organiska syran ranelisyra. Strontium retineras i benvävnad genom adhesion och inlagring i hydroxiapatitkristaller. Verkningsmekanismen för strontiumranelat är inte helt klarlagd. Strontiumbehandling har en tydlig anti-resorptiv effekt, men det

kan även föreligga en viss benuppbäggande effekt. I kliniska studier har behandling med strontiumranelat visat sig öka benmineralinnehållet i rygg och höft samt reducera förekomsten av vertebrala och icke-vertebrala frakturer. Hos högriskpatienter sågs också reduktion av risken för höftfraktur (Evidensgrad 1b). Det är knappast meningsfullt att följa BMD under behandling med läkemedlet på grund av att strontium inlagras i skelettet, vilket medför falskt förhöjt BMD-värde. Kliniska studier med strontiumranelat har visat minskad frakturrisik hos personer över 80 års ålder, medan dokumentationen avseende behandlingseffekt av övriga läkemedel mot osteoporos hos personer i denna åldersgrupp är bristfällig.

Strontiumranelat är godkänt för behandling av postmenopausal osteoporos. Kalcium- och vitamin D-tillskott bör ges i samband med behandlingen. Det finns data på effekt och biverkningar upp till tre år och femårsdata beräknas komma 2007. Strontiumranelat är inte studerat för behandling av osteoporos hos män eller vid glukokortikoidinducerad osteoporos.

Strontiumranelat ingår i läkemedelsförmånerna för benskörhetsbehandling av postmenopausala kvinnor. Subventionen är begränsad till kvinnor som inte kan behandlas med bisfosfonater och till kvinnor som vid behandlingsstart är 74 år eller äldre.

#### Övriga medel

Utöver de ovan nämnda läkemedlen förekommer dokumentation av varierande kvalitet för ett flertal andra läkemedel som t.ex. kalcitonin och fluorider. För närmare värdering av dessa hänvisas till SBU-rapporten 2003 ([www.sbu.se](http://www.sbu.se)).

### Indikationer för farmakologisk behandling av postmenopausala kvinnor

Behovet av läkemedelsbehandling bör baseras på en sammanvägd riskvärdering och inte uteslutande på bentäthetsmätningar. Ju fler riskfaktorer som föreligger, desto starkare är indikationen för behandling. En av de starkaste riskfaktorerna är att patienten tidigare har haft lågenergifraktur och här är kotkompression kanske den starkaste indikationen för fortsatt utredning. Fragilitetsfraktur kan sägas vara ett biologiskt test både av skelettets styrka och fallbenägenheten. Tyvärr saknas ännu det skattningsinstrument som krävs för att behandlingsindikationen i större utsträckning skall kunna bygga på patientens tioåriga absoluta risk för fraktur.

Riskfaktorer som leder till mätning av benmassan (se avsnitt Mätning av bentäthet) samt resultatet av bentäthetsmätningen utgör oftast basen för indikationsbedömning.

Att behandla enbart låg bentäthet hos en patient som i övrigt inte uppvisar riskfaktorer för fraktur är inte hälsoekonomiskt motiverat och balansen mellan nytta och risk är svårvärderad. Omvänt gäller

att farmakologisk behandling av patienter med hög risk för fraktur är kostnadseffektiv, varför att nyttan överväger riskerna. Tydligast konsekvenser får detta resonemang när man beaktar kvinnor tidigt efter menopaus. Hos dessa är det oftast inte nödvändigt att intervensera farmakologiskt enbart på basen av ett lågt bentäthetsvärde. Med stigande ålder ökar frakturrisiken och vid en viss absolut risk för fraktur blir det kostnadseffektivt att behandla med farmaka.

### Behandlingsindikationer

Indikationerna för behandling baseras på en sammanvägd bedömning av individen och innefattar de starka riskfaktorerna – hög ålder, hereditet (förälder med fraktur i höft eller kota), tidigare fraktur och låg bentäthet – samt en bedömning av de svaga riskfaktorerna. Åldersaspekten måste alltid vägas in, eftersom frakturrisiken ökar betydligt allt eftersom åldern ökar. Vid mycket hög risk för kotkompressioner bör å andra sidan behandlingen inte fördröjas, eftersom antalet förlorade kvalitetsjusterade levnadsår blir större ju tidigare patienten drabbas av multipla kotkompressioner. För kvinnor under cirka 60 år bör man därför vara mer restriktiv med att behandla när enbart låg benmassa föreligger. I övrigt rekommenderas följande behandling avseende primär osteoporos:

- Vid tidigare osteoporosrelaterad fraktur och låg bentäthet (T-score < -2,0)
- Vid låg bentäthet (T-score < -2,5) samt minst en annan stark riskfaktor eller minst två svaga riskfaktorer.

Hos gamla kvinnor med multipla kotkompressioner (två eller fler) kan behandling med specifik anti-resorptiv terapi eventuellt inledas utan föregående bentäthetsmätning.

En behandlingsplan bör upprättas och behandlingstiden specificeras när behandlingen inleds. En kontakt med patienten ett par månader efter insatt behandling kan vara effektivt för att säkra att preparatet tas på rätt sätt och inte ger besvärande biverkningar.

Rekommendationer avseende läkemedelsval framgår av Tabell II.

### Rekommendationer avseende användningen av andrahandsläkemedlen

#### Raloxifen

Behandling med raloxifen kan framför allt övervägas hos kvinnor med hög risk för framtida fraktur och ökad risk för bröstcancer, som inte tål eller har kontraindikationer mot andra läkemedel godkända för att förebygga osteoporos.

#### Stontiumranelat

Stontiumranelat kan övervägas som alternativ till bisfosfonater om kvinnan inte tål eller har kontraindikationer mot dessa läkemedel. Detta gäller speciellt kvinnor över 60 års ålder.

**Teriparatid och PTH 1–84**

Teriparatid och PTH 1–84 skall vara förbehållet kvinnor med mycket låg bentäthet och mycket hög risk för nya kotkompressioner. För indikationer v.g. se tidigare avsnitt om paratyreoideahormon samt FASS och LFN! Preparatet bör bara användas av läkare med stor erfarenhet av osteoporosbehandling.

**Östrogen**

Det finns inget stöd för frakturprebyggande behandling med östrogen eller tibolon till friska postmenopausala kvinnor utan ökad risk för fraktur och utan klimakteriesymtom (Rekommendationsgrad A).

**Prevention av benförlust på grund av förtidig östrogenbrist**

Kvinnor med tidig menopaus, < 45 år, kan erbjudas sedvanlig hormonsubstitution till normal menopaus-ålder (Rekommendationsgrad D).

Till yngre kvinnor med för åldern låg benmassa på grund av långvarig amenorré till följd av undervikt eller överträning kan vanliga kombinerade lågdoserade p-piller eller preparat som används vid hormonsubstitution i klimakteriet användas. Dessa medel kombinerade med förbättrad nutrition och viktuppgång skyddar sannolikt mot benförlust, men dokumentationen är sparsam (Rekommendationsgrad D).

**Frakturprevention med östrogen**

Postmenopausala kvinnor upp till 60 års ålder med behandling med östrogen eller tibolon på grund av klimakteriesymtom och som har hög frakturrisik behöver inte ges annan samtidig läkemedelsbehandling för att förebygga fraktur (Rekommendationsgrad A). Hormonsubstitution bör ges under kortast möjliga tid och endast så länge östrogenbristsymtom kvarstår.

För postmenopausala kvinnor utan klimakteriesymtom, men med hög frakturrisik, är risk-nyttabalansen för östrogen och tibolon sannolikt negativ, varför dessa läkemedel ej kan rekommenderas. Östrogenbehandling under cirka tre till fem år kan dock övervägas till kvinnor < 60 år som inte tolererar eller har kontraindikationer mot andra behandlingsmetoder

mot osteoporos (Rekommendationsgrad A).

**Män med osteoporos**

Även män drabbas av osteoporos och frakturer. Män och kvinnor med fragilitetsfraktur bör i princip utredas lika. Livstidsrisken för fraktur hos medelålders män är cirka 25 %. Riskfaktorer för åldersrelaterad osteoporos och frakturer är huvudsakligen desamma för män och kvinnor. Sekundära former av osteoporos utgör sannolikt en större andel av osteoporosfallen hos män än hos kvinnor, särskilt före 65 års ålder. Förhållandet mellan bentäthet och frakturrisik förefaller vara detsamma hos både män och kvinnor. Det råder ej konsensus angående den operationella (T-score-baserade) definitionen av osteoporos hos män, men i klinisk praxis används tills vidare samma definition som för kvinnor. Vid T-score < -2,5 SD och förekomst av lågenergiutlöst fraktur ställs diagnosen manifest osteoporos. Som referenspopulation används då unga friska mäns bentäthetsvärde.

**Behandling**

Specifik osteoporosbehandling, i första hand alendronsyra eller risedronsyra (Rekommendationsgrad A), är indicerad hos män med fragilitetsfrakturer och låg benmassa, eller glukokortikoidbehandling (se nedan). Tillskott med 0,5–1,0 g kalcium och 20 mikrogram vitamin D kan utgöra hela behandlingen hos de biologiskt äldsta männen.

**Sekundär osteoporos**

Sjukdomar som leder till ökad risk för sekundär osteoporos och fraktur är exempelvis inflammatorisk reumatisk sjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom, malabsorption (t.ex. celiaki), primär hyperparatyreooidism, kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) och hypogonadism. Även vid Parkinsons sjukdom och efter stroke är frakturrisken hög på grund av sänkt bentäthet och ökad falltendens.

Den viktigaste åtgärden är att diagnostisera och behandla grundsjukdomen. Detta kan i vissa fall som vid celiaki och primär hyperparatyreooidism räcka för

Tabell II. Terapival vid behandling av patienter med hög risk för fraktur.

Patientkategori	Förstahandsval	Andrahandsval (ej rangordnade)	Kommentar
Kvinnor med hög frakturrisik	Bisfosfonat *	(teriparatid och PTH 1–84)* Raloxifen* Strontiumranelat* Östrogen*	Vid uttalad risk för kotkompression kan teriparatid och PTH 1–84 övervägas som första- eller andrahandsval
Män med hög frakturrisik	Alendronsyra * Risedronsyra*		
Män och kvinnor > 80 år med hög frakturrisik och som ej bedöms lämpliga för annan aktiv behandling	Kalcium + vit D		

\*Vid all behandling med skelettspecifika läkemedel rekommenderas kalcium och vitamin D som basbehandling.



att bentätheten skall normaliseras efter två till tre år. När bästa möjliga behandling av grundsjukdomen inte räcker för att motverka osteoporos kan behandling med osteoporosläkemedel bli aktuell. Samma läkemedelsval som vid behandling av primär osteoporos kan övervägas (Rekommendationsgrad D) (se ovan).

Läkemedel som medför ökad risk för sänkt benmassa är exempelvis glukokortikoider (se nedan) vissa anti-epileptika, långtidsbehandling med heparin, läkemedel som sänker könshormonnivåerna (aromatshämmare vid bröstcancer och GnRH-behandling vid prostatacancer) samt immunsupprimerande läkemedel.

Nyligen har visats att typ 2-diabetesläkemedlen tiazolidindioner (pioglitazon och rosiglitazon) ökar frakturrisken hos kvinnor men ej hos män. Verkningsmekanismen är okänd. Användning av dessa läkemedel skall vägas in i den övergripande behandlingsstrategin vid såväl primär som sekundär osteoporos.

### Glukokortikoidinducerad osteoporos

Den vanligaste orsaken till sekundär osteoporos är oral glukokortikoidbehandling. Mekanismerna är bland annat hämning av benformationen, ökning av benresorptionen, sänkt absorption av kalcium i tarmen samt ökad risk för hypogonadism. Förlusten av bentäthet är störst de första tre till sex månaderna av behandlingsfasen, men känsligheten är individuell och det finns ingen säker lägsta dos. Såväl den dagliga som den kumulativa dosen är av betydelse. Varandagsbehandling minskar inte risken för osteoporos. Glukokortikoider i inhalationsform i höga doser medför ökad risk för osteoporos (Evidensgrad 2b).

Vid glukokortikoidbehandling finns hög risk för fraktur redan vid T-score < -1,0 SD. När behandling med glukokortikoid inleds skall patienten värderas även avseende övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur (se Faktaruta 2). Om möjligt görs bentäthetsmätning, men om tillgång till DXA saknas kan aktiv osteoporosbehandling ändå starkt övervägas utifrån övriga riskfaktorer. Bentäthetsvärdet ska bedömas som ytterligare en riskfaktor. Man bör överväga anti-resorptiv behandling parallellt med insättande av glukokortikoider, särskilt till patienter med andra riskfaktorer.

- Patient med tidigare lågenenergifraktur bör erhålla behandling med bisfosfonat när glukokortikoidbehandling ges (Rekommendationsgrad A).
- Till patienter utan tidigare fraktur rekommenderas bentäthetsmätning och insättande av bisfosfonat vid T-score  $\leq$  -1,0 SD.

Behandlingen bör fortgå så länge patienten medicinerar med glukokortikoider. Tillskott av kalcium och vitamin

D bör ges (Rekommendationsgrad A), eftersom detta motverkar förlust av benmassa (Evidensgrad 1a).

### Smärtbehandling

Det finns inga hållpunkter för att osteoporos i sig orsakar kroniska smärtor. Symtomen uppkommer efter akuta frakturer eller som sviter efter tidigare frakturer. Flera studier har visat att ju fler radiologiskt påvisade kotkompressioner som föreligger, desto större sannolikhet är det att patienten har eller har haft ryggsmärtor.

Kotkompressioner är en ovanlig orsak till ryggvärk hos yngre friska patienter. Bland äldre kvinnor och kortisonbehandlade patienter är ryggvärk däremot ofta orsakad av kotkompressioner (Evidensgrad 2b).

Det finns inga skäl att frånga vanliga principer för smärtlindrande behandling vid osteoporosfrakturer. Ofta underskattas smärtproblematiken i denna patientgrupp; den kan vara så svår att behandling med opiat kan bli nödvändig.

Vad gäller icke-farmakologisk behandling av smärta finns studier som talar för gynnsamma effekter av träning vid ryggont hos kvinnor med osteoporosrelaterade kotfrakturer (Evidensgrad 2b). Vad gäller ortoser finns det otillräckliga data för att avgöra huruvida korsetter eller dylikt kan användas för att lindra smärta.

### Vertebro- och kyfoplastik

Under det senaste decenniet har vid osteoporotiska kotkompressioner två nya behandlingsmetoder introducerats, perkutan vertebro- och kyfoplastik. Vid vertebroplastik fixeras en smärtande frakturerad kotkropp med bencement. Vid kyfoplastik införs en ballong i kotkroppen, varefter ballongen blåses upp för att försöka återställa kotkroppens höjd, innan cementering utförs. En extensiv litteratur av lågt bevisvärde samt ett fåtal kontrollerade studier indikerar samfälligt att metoderna medför en i det närmaste omedelbar såväl smärtlindring som funktionell förbättring hos en hög andel av patienterna (Evidensgrad 3). Effekterna på längre sikt är otillräckligt studerade (Evidensgrad 4). I sällsynta fall har det inträffat mycket allvarliga komplikationer i anslutning till ingreppen. I avsaknad av adekvata randomiserade kontrollerade studier måste manas till återhållsamhet med cementering av kotfrakturer. Ingreppen bör utföras på strikta indikationer där man vägt nyttan mot risken för komplikationer och osäkerheten beträffande långtidsrisker. Ingreppen förefaller leda till en ökad risk att drabbas av nya kotfrakturer, främst i anslutning till den stabiliserade kotan, men även här råder osäkerhet.

### Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)).

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

### Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

### Deltagarlista

*Deltagarnas jävsförhållanden kan erhållas från Läkemedelsverket.*

Professor Björn Beermann  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Distriktsläkare Håkan Bergh  
Vårdcentralen Gruebäck  
311 22 Falkenberg

Assistent Cristina Bergström  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Kursusreserveläge, Dr med Nina Bjarnason  
Klinisk Farmakologisk Enhed, opg. 4B  
KAS-Gentofte  
Niels Andersensvej 65  
2900 Hellerup  
Danmark

Distriktsläkare Åsa Bläckberg  
Mariehems Vårdcentral  
906 51 Umeå

Docent Kerstin Claesson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Bo Freyschuss  
SBU  
Box 5650  
114 86 Stockholm

Overlege Johan Halse  
Osteoporoseklinikken  
Pilestredet Park 7  
N-0176 Oslo  
Norge

Professor Magnus Karlsson  
Ortopediska kliniken  
Universitetssjukhuset MAS  
205 02 Malmö

Farmaceut Karin Klintberg  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Överläkare Bente Langdahl  
Endokrin avd C  
Århus sjuhus  
Tage Hansens Gade 2  
8000 Aarhus C  
Danmark

Univ lektor, Professor Östen Ljunggren  
Onkologi, Thorax och Medicin  
Specialmedicin  
Metabilmottagningen  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Professor Dan Mellström  
Osteoporosmottagningen, geriatriska kliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
411 32 Göteborg

Univ lektor, Docent Tord Naessen  
Kvinnokliniken  
Akademiska sjukhuset  
751 85 Uppsala

Överläkare Britt-Marie Nyhäll-Wählin  
Reumatologkliniken  
Falu lasarett  
791 82 Falun

Professor Viveca Odling  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent, Överläkare Mats Palmér  
Kliniken för metabolism och endokrinologi  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Med dr Anna Rannemark  
Medicinkliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Distriktsläkare Christina Rönnmark  
Kvarnholmens Vårdcentral  
391 26 Kalmar

Professor Olle Svensson  
Ortopediska kliniken  
Norrlands Universitetssjukhus  
901 85 Umeå

Överläkare, Docent Göran Toss  
Endokrin- och magtarmmedicin  
Universitetssjukhuset  
581 85 Linköping

Univ lektor, Docent Ove Törning  
Sektionen för endokrinologi  
Vo Medicin  
Södersjukhuset  
118 83 Stockholm

Överläkare Ewa Waern  
Geriatriska kliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölndal  
431 80 Mölndal

Univ lektor, Överläkare Kristina Åkesson  
Ortopediska kliniken  
Universitetssjukhuset MAS  
205 02 Malmö