

Rubbningar i kalciumomsättningen – osteoporos och frakturprevention

Ove Törring, Södersjukhuset, Stockholm
Daniel Albertsson, FoU-centrum, Landstinget Kronoberg, Växjö
Östen Ljunggren, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Inledning

Hyperkalcemi ses hos 1–4% av patienter i öppenvård och hos 0,2–3% av sjukhuspatienter. Medan primär hyperparatyreoidism (pHPT) är den vanligaste orsaken i öppenvård, svarar hyperkalcemi vid malignitet (HM) för 30–50% bland sjukhuspatienter.

Hypokalcemi kan ha flera orsaker men iatrogen hypoparatyreoidism efter operation är den vanligaste. Hypokalcemi kan också uppträda pga av bristande kalcium-/vitamin D-intag.

Detta kapitel behandlar hyper- samt hypokalcemi utförligt. För rubbningar i bland annat fosfat- och magnesiumbalansen samt skelettmetabola sjukdomar hänvisas till annan litteratur (1).

Frakturer och osteoporos har ökat kraftigt i Sverige under de senaste decennierna. Ungefär varannan kvinna och var 4:e man drabbas av fraktur under sin livstid. Förebyggande insatser i form av livsstilsförändring, som börjar redan i unga år, torde vara en viktig insats för att minska antalet frakturer. Utöver fallpreventiva insatser bland de äldre så finns även möjlighet att med farmakologisk behandling minska frakturer, främst i kotor och höft. En SBU-rapport om osteoporos samt behandlingsrekommendationer från Läkemedelsverket har publicerats (2,3).

Kalciumomsättningen

Kalcium är viktigt för en rad neuromuskulära och metabola funktioner. Den extracellulära kalciumjonkoncentrationen hålls därför inom ett mycket snävt intervall.

I blodet är 50% proteinbundet, främst till albumin, 45% är fritt, fysiologiskt aktivt kalcium, s k joniserat kalcium (Ca^{2+}) och ca 5% är bundet som kalciumcitrat, kalciumfosfat m m.

Kroppens kalciuminnehåll är ca 1 kg (25 mol), varav 99% finns i skelettet. Dagligt intag av kalcium för en vuxen individ bör ligga på minst 800 mg och maximalt 2 500 mg. De vanligaste näringskällorna för kalcium är mjölk, fil, yoghurt och ost, vilka står för > 60% av dagsintaget. Resterande kalciumkällor utgörs bl a av ärtor, bönor, grönkål, sardiner, räkor, vetebröd och ljus choklad, som alla innehåller > 100 mg kalcium/100 g (4).

Kalciumhalten i blodet regleras främst av paratyreoideahormon (PTH) och 1,25-dihydroxikolekalciferol (kalcitriol). Vid peroralt intag av 1 000 mg kalcium/dygn netto, absorberas ca 200 mg. Detta sker främst i tunntarmens proximala del. Hos en person i kalciumbalans sker dessutom ett utbyte mellan skelett och extracellulärfas på ca 500 mg/dygn. Normal njurfunktion är av största betydelse för normal koncentration av S-kalcium. Cirka 10 000 mg kalcium filteras/dygn i glomeruli och 9 800 mg återresorberas, främst genom inverkan av PTH, så att nettoutsöndringen via urinen motsvarar ca 200 mg.

Det stora genomflödet av kalcium i njurarna betyder att även små förändringar i koncentrationen av S-PTH får betydande inverkan på S-kalcium. Om inflödet av kalcium från tarm eller skelett ökar (t ex vid högt kalciumintag, tyreotoxikos, immobilisation eller osteolytiska metastaser) och njurarna inte kan eliminera motsvarande mängd kalcium uppstår hyperkalcemi.

Fosfatabsorptionen från tunntarmen är i huvudsak inte reglerad men ökas av vitamin D. S-fosfat regleras främst av PTH. När PTH ökar återresorberas mindre mängd fosfat via njurarna. Lågt S-fosfat är därför ett av kännetecknen vid primär hyperparatyroidism.

Genom den hormonella regleringen av kalcium- och fosfatkoncentrationen hålls kalcium-fosfatprodukten, dvs $[S-Ca^{2+}] \times [S-P]$, konstant på 0,7–2,2. Vid värden $< 0,7$ blir mineraliseringen av skelettet hämmad och vid värden $> 2,2$ sker utfällning av kalciumsalter. Det sistnämnda ses t ex vid immobilisering då utfällning av kalciumfosfat kan ske i exempelvis muskler, njurar och myokard.

Normalt ligger S-kalcium mellan 2,20 och 2,60 mmol/L (P-kalcium 2,15–2,50 mmol/L), beroende på laboratorium (Faktaruta 1). Ibland kan det vara oklart om ett enkelt, lätt ökat eller sänkt $S-Ca_{\text{kor}}$ är uttryck för hyper- eller hypokalcemi. I regel fordras minst 2 prov, varav minst ett prov för joniserat kalcium bör ingå, för att säkerställa detta. Bestämning av joniserat kalcium är den mätmetod med högst specificitet och sensitivitet. Många föredrar därför att endast använda joniserat kalcium i klinisk rutin.

Hormonell reglering av kalciumomsättningen

Paratyreoideahormon (PTH)

PTH är det viktigaste hormonet för kalcium- och fosfatbalansen. PTH ökar kalciumkoncentrationen i blodet, genom att minska den renala kalciumutsöndringen och öka inflödet av kalcium från skelettet. PTH stimulerar även bildningen av aktivt vitamin D (kalcitriol) i njurarna varigenom kalciumabsorptionen från tunntarmen ökar. PTH ökar fosfatutsöndringen via urinen genom hämning av fosfat-återresorptionen.

Kalciumkoncentrationsmätningar

• Joniserat kalcium

Det mest sensitiva och specifika måttet på kalciumkoncentrationen. Det påverkas inte nämnvärt av ändringar i plasmaproteinkoncentrationen, men av förändringar i pH (bl a venstas, heparinbehandling och acidosis). Vissa analysinstrument pH-korrigerar automatiskt, s k "pH-korrigerat" joniserat kalcium. Provtagning och transport skall ske enligt laboratoriets föreskrifter. Referensområdet för joniserat kalcium är metodberoende, ofta ca 1,14–1,29 mmol/L.

• Albuminkorrigerat totalkalcium (Ca_{kor})

Kalciumkoncentrationen korrigeras för albuminkoncentrationen via en algoritm som varierar mellan olika laboratorier. Ca_{kor} är ett bättre mått än tCa vid hypoalbuminemi. Vissa algoritmer kan ge en överskattning av Ca_{kor} vid även lätt hyperkalcemi. Referensintervallen är metodberoende och är för S-kalcium ofta 2,20–2,60 och för P-kalcium 2,15–2,50 mmol/L.

• Totalkalcium (tCa)

tCa eller aktuellt kalcium (Ca_{aktuell}) är beroende av plasmaproteinkoncentrationen och sjunker när albuminkoncentrationen minskar. Lågt tCa ses därför bl a hos patienter med svår katabolism pga cancer, levercirros eller bristfällig nutrition.

Frisättningen av PTH regleras av en membranbunden kalciumjon-känslig receptor i paratyreoideacellen. Vid sjunkande kalciumkoncentration i blodet frisätts mer PTH, vilket medför en ökning av S-kalcium samt en sänkning av S-fosfat. Produkten av kalcium-fosfat hålls därmed konstant. Vid en ökning av kalciumkoncentrationen hämmas PTH-frisättningen, varvid kalciumkoncentrationen sjunker och fosfatkoncentrationen ökar.

Vitamin D

Normal koncentration av vitamin D är viktig för skelettets utveckling och mineralisering. Brist på vitamin D medför rakit hos barn och osteomalaci hos vuxna. Vitamin D_3

(kolekalciferol) bildas i huden via en rad metabola processer under inverkan av solens UVB-strålning. Bildningen är beroende av antalet solljustimmar, som är otillräckligt från september till april i Sverige. Syntesen är också lägre hos mörkpigmenterade personer samt 2–3 gånger lägre hos personer > 70 år än hos unga.

I levern omvandlas kolekalciferol till 25-hydroxi-vitamin-D (kalcidiol). Processen är inte aktivt reglerad. Serumkoncentrationen av kalcidiol är normalt 25–125 nmol/L och den är ett bra mått på patientens vitamin D-status. Nivån är lägst under januari–mars och högst i juli–september.

I njurarna omvandlas 25-hydroxi-vitamin-D av enzymet 1-alfa-hydroxylas till aktivt 1,25-dihydroxi-vitamin-D (kalcitriol). Processen stimuleras av PTH. Kalcitriols viktigaste roll är att öka absorptionen av kalcium och fosfat från tunntarmen och medverka i bennybildningen.

I födan ingår vitamin D både som vitamin D₃ (kolekalciferol) och som vitamin D₂ (ergokalciferol; från växter) med likartade biologiska effekter och omsättning. Dagligt intag av vitamin D för en vuxen individ bör ligga på 300–400 IE (7,5–10 mikrog) beroende på ålder och på maximalt 2 000 IE (50 mikrog)/dag. Äldre rekommenderas 10 mikrogram/dag (4). De vanligaste näringskällorna för vitamin D är matfett, fisk och skaldjur, kött, fågel, ägg och mjölkprodukter (www.slv.se).

Kalcitonin

Vid stigande S-kalcium frisätts kalcitonin från sköldkörteln och hämmar benresorptionen samt ökar kalciumutsöndringen i njurarna. Kalcitonin tycks dock ha ringa betydelse för kalcium-fosfatregleringen hos människa men är ett värdefullt läkemedel vid hyperkalcemi.

Hyperkalcemi

Hyperkalcemi uppstår när tillförseln av kalcium till blodbanan från skelettet och gastrointestinalkanalen överstiger njurarnas förmåga att utsöndra denna.

Hyperkalcemi grupperas i tillstånd med sänkt, förhöjt eller varierande PTH (Faktaruta 2). Nedan finns en kort beskrivning av

Vanliga orsaker till hyperkalcemi

Tillstånd med sänkt PTH

Malignitet

- Lokal osteolys (metastaser, myelom, lymfom och leukemi)
- Humoral hyperkalcemi vid malignitet (PTHrP, kalcitriol)

Läkemedel

- Kalcium och/eller vitamin D
- Total parenteral nutrition
- Vitamin A, tillväxthormon

Granulomatoser

- Sarkoidos
- Lymfom

Övriga

- Immobilisering, tyreotoxikos
- Mjökalkalisyndrom

Tillstånd med förhöjt PTH

- Primär hyperparatyreoidism
- Nedsatt njurfunktion (GFR < 60-80 ml/minut)
- Tertiär hyperparatyreoidism, pga kronisk njurinsufficiens
- Benign familjär hypokalciurisk hyperkalcemi
- Litium, tiazider

Tillstånd med varierande PTH

- Kortisolsvikt
- Feokromocytom

de vanligaste orsakerna och de patofysiologiska mekanismerna som har betydelse för val av behandling vid hyperkalcemi.

Tillstånd med sänkt PTH – orsaker

Malignitet

Hyperkalcemi är en allvarlig komplikation vid cancer och drabbar 5–10% av patienterna någon gång under sjukdomsförloppet. Incidensen vid nydiagnostiserad cancer är ca 1%. Efterhand som cancersjukdomen fortskrider ökar hyperkalcemifrekvensen till 20–40%.

Hyperkalcemi vid malignitet kan orsakas av lokal osteolys vid metastaser, t ex från bröst-, blås-, lung- och njurcancer samt vid myelom, leukemi och lymfom. Cancercellerna kan producera ett PTH-liknande hormon, paratyreoideahormon-relaterad peptid (PTHrP) samt cytokiner som stimulerar

benresorptionen lokalt. Detta medför frisättning av kalcium från skelettet. I samband med benresorptionen frisätts dessutom viktiga tillväxtfaktorer för metastas-cellerna som därmed ökar sin produktion. Således startas en självförstärkande cirkel som det är viktigt att bryta.

Hyperkalcemi vid malignitet kan också orsakas av cirkulerande faktorer som produceras från tumören och orsakar en generell benresorption och nedsatt utsöndring av kalcium, s k humoral hyperkalcemi vid malignitet (HHM). HHM orsakas med få undantag av ett PTHrP, som stimulerar PTH-receptorerna i skelett och njurar.

Läkemedel

Vid osteoporosprofilax/-behandling med kalcium + vitamin D ses hyperkalcemi ibland hos äldre. Hyperkalcemin uppstår som regel när kalciumabsorptionen överstiger njurarnas förmåga att utsöndra ett kalciumöverskott. Kontroll av S-kalcium och kreatinin bör därför åtminstone ske 1 månad efter insättning av behandling med kalcium + vitamin D.

Granulomatoser

Vid exempelvis sarkoidos och lymfom kan kalcitriol bildas även utanför njurarna. Orsaken är att granulom och lymfoceller kan ha 1-alfa-hydroxylasaktivitet som inte är aktivt reglerad. Vid t ex sarkoidos brukar därför hyperkalcemi kunna utvecklas eller förvärras under sommarhalvåret, när det bildas mer substrat (kalcidiol) pga ökad solexponering.

Övriga orsaker

Vid tyreotoxikos kan den normala skelettomsättningen öka så kraftig att kalciumfrisättningen kan överstiga njurarnas elimineringsförmåga. Vid immobilisering kan ökad benresorption och minskad mineralinlagring i skelettet också ge hyperkalcemi, särskilt hos unga patienter som tidigare har varit mycket fysiskt aktiva.

Intag av alkali och stora mängder kalcium, oftast som kalciumkarbonat, i kombination med lätt nedsatt njurfunktion kan ge hyperkalcemi, det numera relativt ovanliga s k mjölkalkalisyndromet.

Tillstånd med förhöjt PTH – orsaker

Primär hyperparatyreoidism (pHPT)

pHPT är en kronisk sjukdom där bisköldkörtlarna har utvecklat en nedsatt känslighet för S-kalcium pga adenombildning eller hyperplasi. pHPT är 3 gånger vanligare hos postmenopausala kvinnor än hos män och har en prevalens på ca 2%. Patienten är oftast asymtomatisk, har blygsam hyperkalcemi och eventuellt osteopeni eller osteoporos. Enstaka patienter diagnostiseras fortfarande pga ”klassiska” pHPT-symtom, se Faktaruta 3. Diagnosen baseras vid normal njurfunktion på förhöjt joniserat kalcium eller Ca_{kor} och ett relativt sett förhöjt PTH och lågt S-fosfat. Vid normal njurfunktion är S-fosfat som regel < 1,1 mmol/L.

Operation är fortfarande den gängse behandlingen. Cirka 85% har ett ”single adenom” och 15% en diffus hyperplasi av paratyreoidea. Vid hyperplasi tas 3 körtlar och hälften av den 4:e bort. Den kvarvarande halva körteln räcker i regel för att hålla patienten normokalcemisk. Eventuellt reimplanteras en mindre mängd paratyreoidea vävnad från operationen.

Hyperparatyreoidism diagnostiseras genom förhöjt S-kalcium i kombination med ett relativt sett förhöjt PTH. Detta är en något svävande definition och diagnosen innebär inte automatiskt att patienten måste opereras. Om patienten saknar tydliga symtom på hyperkalcemi blir grunden för operation i stället organpåverkan. Typiska sådana symtom är osteoporos, nedsatt njurfunktion eller diffusa neuromuskulära symtom.

Vad gäller njurfunktion och bentäthet är detta variabler som lätt går att mäta och där resultaten i kombination med diagnosen hyperparatyreoidism, även om S-kalcium är < 2,8 mmol/L, kan leda till operation. Det är svårare om en patient med lindrig hyperkalcemi uppvisar diffusa neuromuskulära symtom. Här går det inte att ge några absoluta riktlinjer, utan patienten får behandlas individuellt. Ofta är det klokt att konsultera endokrinolog eller endokrinkirurg i dessa fall. Patienter med lindrig hPTH, som inte uppvisar någon organpåverkan, följs konservativt med förnyad provtagning vad gäller kalcium 1–2 gånger/år. Det är viktigt att dessa patienter har ett bra vätskeintag, speciellt om de

får feber eller vistas i varmt klimat. Långvarig bisfosfonatbehandling har ingen nämnvärd kalciumsänkande effekt, men en viss förbättring av bentätheten har visats bl a med alendronsyra. Hämning av PTH-utsondringen med s k kalcimimetika (cinakalcet) kan övervägas vid symtomgivande inoperabel pHPT.

Sekundär och tertiär HPT

Kronisk njursvikt leder till sekundär hyperparatyroidism som kan utvecklas till adenombildning i paratyreoidea, s k tertiär hyperparatyroidism. Detta tillstånd är inte reversibelt och operation bör övervägas.

Benign familjär

hypokalcirisk hyperkalcemi (BFHH)

BFHH är en kliniskt viktig differentialdiagnos till pHPT. På grund av en mutation i kalciumreceptorn i paratyreoideacellerna blir dessa mindre känsliga för kalciumjonen. Därför hämmas inte PTH-frisättningen av hyperkalcemi som hos friska. Patienter med BFHH är adapterade till sin kalciumnivå sedan barnåldern och har inga symtom eller organskador i njure och skelett.

BFHH-patienter kräver ingen behandling. Diagnosen ställs genom släktanames samt låg kalciumutsöndring, i regel < 100 mg/24 timmar eller kalcium-/kreatin clearance < 0,1.

Litium och tiazider

Litiumbehandling ändrar paratyreoideacellernas känslighet för kalcium, vilket vid långvarig behandling anses kunna medföra utveckling av paratyreoideaadenom och pHPT. Tiazidbehandling ökar även den tubulära reabsorptionen av kalcium, vilket framför allt hos patienter med lätt pHPT kan orsaka hyperkalcemi. Om litium inte kan sättas ut bör operation övervägas eftersom hyperkalcemin påverkar det mentala tillståndet.

Symtom

Graden av symtom beror bl a på den hastighet varmed hyperkalcemin utvecklas, dess nivå samt hur länge den har pågått (Faktabruta 3).

Symtom vid hyperkalcemi

Symtom uppstår tidigare och är mer uttalade ju snabbare och högre kalcium. Kronisk hyperkalcemi kan pga adaptiva mekanismer ge symtom först vid uttalad hyperkalcemi.

Symtomen är således inte direkt korrelerade till S-kalcium och kan kvarstå dagar efter dess normalisering.

- **Renala**

Polyuri med dehydrering, törst, nefrokalcinos, njurinsufficiens, njursten

- **Neuromuskulära**

Trötthet, förvirring, nedsatt minne, depressivitet, psykos, koma, proximal muskelsvaghet

- **Gastrointestinala**

Illamående, anorexi, obstipation, dyspepsi, akut pankreatit

- **Kardiovaskulära**

Arytmier, asystoli, EKG-förändringar (AV-block I, kort QT-tid), ökad digitaliskänslighet

- **Skelett**

Smärtor pga destruktiva processer, osteitis fibrosa cystica (pHPT)

Vid långsam utvecklad, kronisk hyperkalcemi är symtombilden mindre dramatisk. Depression, minnesstörningar, nedsatt nervledningshastighet, muskelsvaghet och obstipation är vanligt. Symtom kan saknas helt vid lätt pHPT. Symtombilden är inte direkt korrelerad till S-kalcium och förbättras inte alltid omedelbart när S-kalcium sjunker. Särskilt mentala hyperkalcemisymtom kan dröja kvar flera dagar efter att S-kalcium har normaliserats.

Vid relativt snabbt utvecklad hyperkalcemi ses ofta allmänna symtom på dehydrering och neuropsykiatrisk påverkan med akut psykos, konfusion, stupor eller koma. Arytmier är ovanliga och ses främst vid S-kalcium > 3,7–4 mmol/L. Vid dessa kalciumnivåer används ofta beteckningen hyperkalcemisk kris. Symtombilden kan även präglas av grundsjukdomen. Vid malignitet förekommer ofta anorexi, subfebrilitet, illamående pga samtidig cytokinproduktion.

Utredning

Grundutredning omfattar minst 2 bestämningar av kalcium varav ett för joniserat kalcium. Utöver anamnes och klinisk un-

Utredning av hyperkalcemi

Bygger på anamnes och klinisk undersökning

Basutredning

- Kalcium x 2 (varav minst 1 bör vara joniserat kalcium), fosfat, Na, K, kreatinin, albumin

Kompletterande utredning

- SR, ASAT, ALAT, GT, ALP ev med isoenzymer
- PTH, magnesium, TSH, fritt T4,
- Blodstatus, differentialräkning
- Ev prover för utredning av grundorsaken
- Ev lungröntgen, mammografi
- Ev skelettskintigrafi och röntgen av skelettdelar med ökat upptag
- Prover för utredning av grundorsaken, t ex plasma- och urin-proteinanalys

dersökning, bör alltid kreatinin och PTH tas initialt. Därmed kan njurfunktionen bedömas och kalciumrubbningen grupperas enligt Faktaruta 2, s 561. När patientens paratyreoidea fungerar normalt medför hyperkalcemi en hämning av PTH-frisättningen. Hyperkalcemi med lågt PTH ses härvid vid alla tillstånd som medför ökat inflöde av kalcium till blodbanan såsom malignitet, kalcium-/vitamin D-intoxikation etc.

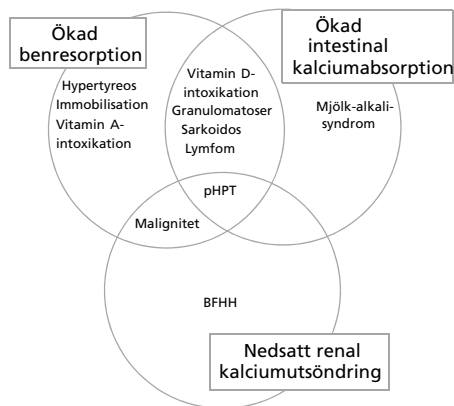
Nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) medför retention av PTH och dess fragment, varvid relationen mellan kalcium och PTH kan bli svårare att bedöma. Övrig utredning framgår av Faktaruta 4. Utredning av pHPT beskrivs ovan.

Behandling av hyperkalcemi

Akut behandling

Det är praktiskt att tidigt försöka bedöma om patientens hyperkalcemi främst beror på ökat kalciuminflöde från skelettet, gastrointestinalkanalen eller sänkt njurfunktion (Figur 1). Därmed kan den akuta handläggningen bättre målriktas.

Vid S-kalcium > 3,5 mmol/L startas intravenös rehydrering (Terapirekommendationer, s 565). Mycket höga kalciumnivåer, hyperkalcemisk kris, är som regel orsakade av en självförstärkande cirkel som uppstår genom att hyperkalcemin medför osmotisk diures och polyuri, som i sin tur ökar dehydreringen och därmed avtagande glomeru-



Figur 1. Hyperkalcemi uppstår när inflödet av kalcium till blodbanan överstiger njurarnas förmåga att utsöndra denna. Valet av behandling beror på om grundorsaken är ökad benresorption, ökad kalciumabsorption från tarmen, nedsatt renal kalciumutsöndring eller en kombination av dessa.

lusfiltration, vilket förstärker hyperkalcemin osv.

Första steget är därför att bryta cirkeln genom rehydrering. Hyperkalcemi medför även natriumförluster via urinen varför rehydrering lämpligen inleds med isoton NaCl eller Ringer-acetat. Bisfosfonater samt kalcitonin hämmar osteoklastaktiviteten och benresorptionen. Kalcitonin ökar även kalciumutsöndringen via njurarna.

Efter att rehydrering har inletts kan man vid mycket svår hyperkalcemi påbörja infusion av kalcitonin, vars effekt sätter in efter några timmar och består upp till 3–5 dagar om behandlingen upprepas, dvs tills bisfosfonaternas effekt visar sig. Bisfosfonater ges när njurfunktionen så tillåter (Terapirekommendationer, s 565).

Eftersom PTHrP hämmar njurarnas kalciumutsöndring krävs oftast både rehydrering och kalcitonin initialt samt högre doser bisfosfonat, t ex zoledronsyra 8 mg, vid svår hyperkalcemi pga HHM.

Glukokortikoidernas antiinflammatoriska effekt medför att bildningen av 1,25-dihydroxi-vitamin D och cytokiner i granuloceller och lymfom hämmas, vilket minskar benresorption och kalciumabsorption

Terapirekommendationer – Behandling av akut hyperkalcemi	
Rehydrering	<ul style="list-style-type: none"> • Rehydrering med NaCl (9 mg/ml) eller Ringer-acetat, 3 000–6 000 ml (70 kg) infunderas första dygnet. Lämplig volym är beroende på grad av intorkning, njur- och hjärtfunktion och kroppsstorlek. • S-kalcium minskar med ca 0,5–1 mmol/L av rehydrering enbart. Forcerad diures med loopdiuretika ökar risken för hypokalemi och bör ske under övervakning av S-kalium.
Kalcitonin	<ul style="list-style-type: none"> • Ges vid svår hyperkalcemi (joniserat kalcium > 1,7 mmol/L eller Ca_{korrt} > 3,5 mmol/L). • Kalcitonin ges i dosen 1-10 IE/kg kroppsvikt upplöst i 500 ml NaCl (9 mg/ml), infunderas under minst 6 timmar. Effekt ses efter 3–6 timmar. Efter de första 12 timmarna kan infusionen upprepas och doseras beroende på kalciumsvaret. Efter 4–5 dygn brukar effekten avta.
Bisfosfonater	<ul style="list-style-type: none"> • Njurfunktionen beaktas vid dosering (se Fass). Infusionen påbörjas när patienten är rehydrerad. • Vid normal njurfunktion (GFR > 60 ml/min) kan infusion av zoledronsyra 4 mg upplöst i 100 ml NaCl (9 mg/ml) eller glukos, 50 mg/ml, ges under minst 15 minuter. Vid utebliven kalciumsänkning kan dosen dubblas. • Pamidronat 60–90 mg upplöst i 250 ml infusionsvätska kan också användas – ges under minst 2 timmar. Alternativt kan ibandronat ges. • Effekten av bisfosfonaterna på S-kalcium ses i regel efter 3–5 dagar. Durationen av en enkel injektion beror bl a på dos och läkemedlets potens.
Glukokortikoider	<ul style="list-style-type: none"> • Vid sarkoidos och granulomatos ges steroider i första hand – initialt infusion av metylprednisolon 40 mg/dygn eller peroralt prednisolon 40 mg/dygn. • Alternativt ges hydrokortison, 100–200 mg intravenöst 3 gånger/dygn. • Maximal effekt ses efter 4–5 dygn. Glukokortikoider kan även ges vid lymfom, leukemi och myelom.
Peritoneal-/hemodialys	<ul style="list-style-type: none"> • Är effektiv och kan användas vid mycket svår-livshotande hyperkalcemi.
Sjukdomen	<ul style="list-style-type: none"> • Det är viktigt att så snart som möjligt utreda och behandla orsaken till hyperkalcemin.

från tarmen. Ofta kan därför enbart rehydrering och glukokortikoider räcka vid dessa diagnoser.

Om hyperkalcemin är livshotande kan dialys vara livsräddande. Grundsjukdomen måste behandlas så snart det är möjligt så att orsaken till hyperkalcemin kan elimineras.

Underhållsbehandling

Behandlingen av kronisk hyperkalcemi beror på orsaken. Vid kronisk hyperkalcemi bör njurfunktionen hållas under uppsikt och patienten ges råd om tillräckligt högt vätskeintag, minst 2 L/dag eller mer vid feber, varmt klimat etc för att säkra kalciumutsöndringen via njurarna. Behandling av patienter med pHPT beskrivs ovan.

Vid osteolytiska metastaser är det viktigt, för att få ned kalciumvärdena på längre sikt att man bryter den självstimulerande cykel där metastasceller och osteoklaster stimulerar varandra. Detta kan ske genom tillförsel av bisfosfonater, som hämmar osteoklastaktiviteten. Oftast används injektion av zo-

ledronsyra, 4 mg intravenöst, eller infusion av pamidronat 90 mg var 3–4:e vecka. För peroral underhållsbehandling kan ibandronat, 50 mg/dag, ges. Beroende på diagnos kombineras ibland behandlingen med glukokortikoider.

Vid sarkoidos, lymfom m m recidiverar hyperkalcemin ofta under sommarperioden och perorala steroider kan då behöva tillgripas.

Hypokalcemi

Orsaker

De vanligaste orsakerna framgår av Faktaruta 5, s 566. Postoperativ långvarig hypokalcemi, där man har avlägsnat för mycket paratyreoideavävnad är vanligast. Ibland ses idiopatisk hypoparatyroidism pga autoimmuna processer eller medfödd aplasi av paratyreoidea. Hypomagnesemi och kronisk respiratorisk alkalos kan medföra hämmad PTH-sekretion och hypokalcemi.

Bristande intag av kalcium/vitamin D eller malabsorption kan vid uttalad brist, dvs S-kalcidiol < 25 nmol/L, medföra rakit

Orsaker till hypokalcemi**Tillstånd med sänkt PTH**

- Postoperativt pga pHPT
- Idiopatisk hypoparatyreoidism
- Hypomagnesemi

Tillstånd med förhöjt PTH**Sekundär hyperparatyreoidism**

- Bristande intag av kalcium och/eller vitamin D
- Malabsorption av kalcium och/eller vitamin D
- Kronisk njurinsufficiens
- "Hungry bone" syndrom
- Pseudohypoparatyreoidism

hos barn eller osteomalaci hos vuxna och hypokalcemi med sekundär hyperparatyreoidism. Samtidig ALP-stegring tyder på osteomalaci, men denna kan saknas vid lätt vitamin D-brist. Lätt vitamin D-brist, s k vitamin-D-"hypovitaminos", och sekundär hyperparatyreoidism ses hos > 40% av äldre som har S-kalcidiol < 50 nmol/L. Särskilt utsatta för detta är personer med begränsat intag av vitamin D eller för låg exponering för solljus, t ex patienter på vårdhem, eller personer som har begränsad rörlighet samt pigmenterade personer. Användning av kulturella klädesplagg som skyddar ansikte och kropp kan bidra till uppkomst av vitamin D-brist.

"Hungry bone" syndrom, som kan ses dagar–veckor efter operation för pHPT eller tyreotoxikos beror på en kraftigt ökad kalciumdeponering i skelettet. Sepsis och/eller blödningschock hos kritiskt sjuka intensivvårdspatienter kan medföra intracellulär kalciumanhopning.

Symtom

Oberoende av genesen är symtomen vid hypokalcemi snarlika och beror bl a på svårighetsgrad och om den utvecklas snabbt (t ex postoperativt) eller långsamt (Faktaruta 6). Akut hypokalcemi leder till ökad neuromuskulär retbarhet med tetani och kramper. Orsaken till krampbenägenheten är att kalciumjonen frigörs från albumin och cellytor, vilket underlättar natriumjonens inträde över cellmembranen, varvid aktionspotentialen lättare propageras.

Symtom vid hypokalcemi

Symtomen uppstår tidigare och är mer uttalade ju snabbare och djupare kalcium sjunker. Kronisk hypokalcemi kan pga adaptiva mekanismer ge symtom först vid uttalad hypokalcemi.

Neuropsykiatriska

- Trötthet, irriterabilitet, kognitiva problem, koma

Neuromuskulära

- Parestesier kring mun och i extremiteter
- Tetani och kramptillstånd
- Larynxspasm, bronkospasm

Hjärtkärlsymtom

- Arytmier, hjärtsvikt, hypotoni

Skelett- och muskelsymtom

- Proximal muskelsvaghet
- Skelettsmärt/ömhet
- Osteomalaci/rakit

Övriga symtom

- Torr hy, dålig hårkvalitet, dåliga naglar, psoriasis
- Tandemaljhyppolasi
- Katarakt

Första symtom är ofta stickningar eller ned-satt känslighet kring mungiporna. Efterhand utvecklas symtom som ansträngningsutlösta kramper, tetani och larynxspasm, förvirring och koma. Kronisk hypokalcemi kan medföra katarakt och förkalkningar i basala ganglier.

Vid uttalad vitamin D-brist utvecklar patienten symtom på osteomalaci. Symtomen är ofta diffusa och kan förväxlas med fibromyalgi då muskulo-skeletala symtom kan dominera.

Utredning

Anamnes (hereditet, operationer etc) och klinisk undersökning är här vägledande. Om patienten nyligen har opererats för pHPT eller tyreotoxikos behövs sällan ytterligare utredning. Vid nykonstaterad hypokalcemi i 2 prov bör utredning inledas med bestämning av PTH, kreatinin, joniserat kalcium eller Ca_{korr} samt fosfat (Faktaruta 7). Serum-PTH-nivån spelar en avgörande roll för diagnosen och tillsammans med calci-

Terapirekommendationer – Behandling och uppföljning av hypokalcemi

<p>Akut hypokalcemi med uttalade symtom</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kalciumlaktobionat samt /-glukonat, 9 mg/ml, 10–20 ml spätt i 100 ml NaCl eller glukos ges som intravenös infusion under 5–20 minuter. Ev 10–20 ml utspätt intravenöst under 5 minuter. Upprepas till symtomfrihet. Hjärtrytmen bör observeras. Helst EKG-övervakning. • Försiktighet: Digitalisbehandlade patienter har ökad känslighet för kalcium. Njursvikt kan medföra hyperkalcemi. • Vid kvarstående hypokalcemi: 100 ml kalciumlaktobionat samt /-glukonat (10 ampuller à 10 ml ger 900 mg) i 1 000 ml infusionsvätska = 0,9 mg/ml. Ca 50 ml (45 mg) infunderas/timme. Titrera dosen efter täta kontroller av joniserat Ca eller Ca_{kor} • Vid misstanke på magnesiumbrist ges parenteral magnesiumtillsats, 20–40 mmol/dygn som tillägg i kalciumdropp, eller som separat infusion.
<p>Akut lindrig hypokalcemi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brustabletter med lättlösligt kalciumsalt, t ex kalciumglukonat + -karbonat, eller kalciumkarbonat. 0,5–1 g kalcium ges initialt var 6:e timma. Magnesium ges vid behov.
<p>Underhållsbehandling</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandla eventuell bakomliggande orsak. • Vid PTH-brist ges alfacalcidol eller kalcitriol. Titreras upp tills joniserat kalcium ca 1,20 mmol, målvärde i nedre normalintervallet för att undvika njursten, normaldos 0,25–2 mikrog. Adekvat kostintag av kalcium (> 1 g kalcium/dygn) säkras, annars ges kalciumkarbonat tabletter. • Vid njursvikt ges alfacalcidol eller kalcitriol. • Kalcium-/vitamin D-brist pga malabsorption m m behandlas med kombinationspreparat av typen kalciumkarbonat 0,5 g + kolekalCIFerol 400 IE, 1–2 tabletter 2–4 gånger/dygn i lättare fall. Osteomalaci behandlas med alfacalcidol eller kalcitriol + kalcium. • Vid bristande intag optimeras kosten avseende kalcium/vitamin D, ev ges supplement.
<p>Uppföljning</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Initialt kontrolleras joniserat kalcium dagligen–2 gånger/vecka. Nedtrappas till veckovis, sedan månadsvis till 2–4 gånger/år. • Ofta lätt dosreduktion av vitamin D-substitution under juli–september. • Samtidig kontroll av dU-Ca och P-fosfat. Om högt dU-Ca, trots lågt P-Ca vid PTH-brist, försök med tillägg av tiaziddiuretikum.

Utredning av hypokalcemi

Basutredning

- Minst 2 prov för S-kalcium, varav minst ett för joniserat kalcium .
- PTH, kreatinin, fosfat

Kompletterande utredning

- ALP, 25-hydroxi-vitamin-D (kalcidiol), magnesium, dygnsurin kalcium
- Utredning av grundorsaken, t ex malabsorption, lever- och njurfunktion etc

umvärdet kan man som regel gruppera orsakerna enligt Faktaruta 5.

Patienter med hypoparatyreoidism har hypokalcemi, förhöjt S-fosfat och inadekvat lågt S-PTH. Hypokalcemi med förhöjt PTH indikerar sekundär hyperparatyreoidism. Om njurfunktionen är normal är orsaken som regel brist på kalcium eller vitamin D eller malabsorption.

Provtagningen kompletteras lämpligen med bestämning av S-kalcidiol (25-hydroxi-vitamin-D) och dygnsurin kalcium. Värdet < 2–3 mmol kalcium/dygn styrker misstanken om malabsorption eller bristtillstånd. Om S-kalcidiol är < 25 nmol/L tyder detta på allvarlig vitamin D-brist. Patienten har då som regel skelettpåverkan och ALP-förhöjning och kliniska symtom på osteomalaci. S-kalcidiol i intervallet 25–80 nmol/L kan tyda på brist och patienten kan ha symtom, men inte alltid. I denna grupp har minst 40% av äldre patienter sekundär hyperparatyreoidism och som regel lågt eller underkantvärde på S-kalcium. Vissa laboratorier anger referensintervallet justerat för variation av S-kalcidiol under olika årstider.

Bestämning av 1,25-dihydroxi-vitamin-D i serum har främst sin plats i specialutredning av t ex vitamin D-receptordefekter.

Behandling av hypokalcemi

Vid behandling av lindrig hypokalcemi med sekundär hyperparatyreoidism (malabsorption, bristande intag eller solljus) ges kombinationspreparat (kalciumkarbonat 500 mg + kolekalciferol 400 IE), initialt 3–4 tabletter/dag. S-kalcium följs var eller varannan månad och patienten är välinställd när även PTH är normalt. Vid uttalad brist (osteomalaci) ges kalcitriol eller alfakalcidol.

Patienterna bör informeras om överdoseringsymtom vid hyperkalcemi (trötthet, stora urinmängder, törst och eventuellt förvirring).

Postoperativ hypokalcemi är oftast kortvarig (dagar) och kan behandlas med lättlösligt kalciumsalt (brustabletter).

Vid långvarig behandling av hyperparatyreoidism (postoperativ eller idiopatisk) ges alfakalcidol eller kalcitriol, oftast 0,5–2 mikrog/dag peroralt. Doseringen är enklast om patienten har ett tillräckligt kalciumintag via födan. I annat fall bör supplement ges med kalciumkarbonat tabletter 0,5 g, 1–2 gånger/dag. Risken för hyperkalcemi ökar vid kombinationsbehandling. När stabila, adekvata substitutionsdoser hittats, bör patienten kontrolleras minst en gång/år och ha möjlighet att vid behov lämna extra blodprover. Vid vistelse längre tid (flera veckor) i stark sol kan dosen av vitamin D behöva minskas några veckor.

”Hungry bone” syndrom behandlas initialt med ett lättlösligt kalciumsalt peroralt och sedan med kalciumkarbonat tabletter.

Akut, svår hypokalcemi behandlas med kalcium intravenöst (Terapirekommendationer, s 567). När situationen medger kan man senare övergå till ett lättlösligt kalciumsalt peroralt, t ex brustabletter 1–2 g, 2–3 gånger/dag, justerat efter symtom (Terapirekommendationer, s 567). Eventuell hypomagnesemi bör korrigeras.

Osteoporos och frakturprevention

Fragilitetsfrakturer utgör ett stort och ökande problem i takt med att befolkningen åldras. I Sverige inträffar årligen ca 70 000 frakturer efter fall i samma plan där den avgörande riskfaktorn, förutom fallbenägenhet, är låg benmassa. Av dessa är ca 18 000 höftfrakturer och 10 000 kotfraktur-

er. Frakturer är således ett stort hälsoproblem som inte bara orsakar lidande och ökad mortalitet för den enskilde patienten utan också utgör en avsevärd hälsoekonomisk belastning för samhället. En höftfraktur kostar > 150 000 kr under första året. Även kotfrakturer innebär reducerad livskvalitet och ökad mortalitet.

Osteoporos definieras som mindre mängd normalt sammansatt ben med strukturella svagheter vilket leder till ökad risk för fraktur. Osteoporos är således en riskfaktor för fraktur snarare än en regelrätt sjukdom.

Frakturrisken bedöms utifrån en riskfaktorprofil, baserad på kliniska riskfaktorer. Genom att inom riskgruppen genomföra bentäthetsmätning och diagnosticera osteoporos så förbättras värderingen både av framtida frakturrisik samt behandlingseffekten av olika typer av benstärkande läkemedel. I detta avseende påminner därför osteoporosbehandling om behandling av andra riskfaktorer såsom hypertoni och hyperkolesterolemi.

Frakturer relaterade till osteoporos

Osteoporos utvecklas i tysthet. Låg benmassa kan inte förnimmas och oklara smärttillstånd går därför inte att förklara utifrån generell osteoporos. Bland postmenopausala kvinnor medför en sänkning av bentätheten med 10 % (motsvarande 1 SD) ungefär en fördubbling av risken för fraktur.

I kliniken utgör höftfrakturer samt multipla kompressioner de i särklass allvarligaste manifestationerna av osteoporos. Övriga frakturtyper som vanligtvis anses förknippade med osteoporos är radius-, överarms-, tibiaplatå-, revbens- samt bäckenfrakturer.

Kotkompressioner

Fragilitetsfrakturer i kotkropparna är den mest osteoporosrelaterade kliniska manifestationen. Frakturtypen drabbar företrädesvis postmenopausala kvinnor samt patienter med peroral kortisonbehandling. Frakturerna sitter oftast i mellersta, nedre bröstryggen samt i ländryggen. Den kliniska bilden är plötsligt påkommen smärta lokaliserad i ryggen, utan fokal neurologi. Den akuta fraktursmärtnan brukar klinga av inom ca 3 månader, men kan kvarstå som ett mer kroniskt smärttill-

stånd – troligtvis orsakat av muskuloskeletära pålagringar. Vid upprepade kotkompressioner, med efterföljande längdminskning och kyfos, kan tillståndet medföra decennier av svårt lidande.

Höftfrakturer

Höftfrakturer är kliniskt sett den allvarligaste av fragilitetsfrakturerna. Den uppkommer som regel vid en fallolycka och oftast drabbas personer > 75 år med låg bentäthet. Höftfrakturer ökar påtagligt med stigande ålder (medellålder 81 år). En höftfraktur kräver operation och efterförloppet präglas av långvarig rehabilitering och ofta kvarstående funktionsnedsättning. Tjugo procent av patienterna avlider inom 1 år efter höftfrakturen – inte sällan bidrar annan samtidig sjukdom. Det stora antalet höftfrakturer i samhället, samt att de kräver operation och rehabilitering, har medfört att huvuddelen av kostnaderna för osteoporos avgörs av just denna frakturtyp.

Övriga perifera frakturer

När det gäller övriga frakturer, såsom radius, humerus-, revbensfrakturer etc är det osannolikt att dessa sjukdomstillstånd i sig motiverar långvarig läkemedelsbehandling. De bör snarare ses som signaler på ökad frakturrisik i höft eller kota och som skäl till vidare diagnostik med bentäthetsmätning. Det är dock troligt att läkemedelsbehandling i syfte att reducera höftfraktur och kotfraktur även kommer att medföra reduktion av övriga perifera frakturer, även om dokumentationen är svagare.

Definition av osteoporos

Begreppet osteoporos har två definitioner. Den ena är en patologisk, morfologisk definition som säger att ”osteoporos är ett tillstånd med en mindre mängd normalt sammansatt ben, med förändrad mikroarkitektur, vilket leder till försämrade hållfasthet och därmed ökad risk för fraktur”. Detta är en övergripande definition som är svår att använda i klinisk vardag. Därför finns det även en operationell diagnostik från 1994 som WHO ställt sig bakom. Denna diagnostik är helt baserad på bentäthetsmätningar och beräkningar av prospektiv frakturrisik utifrån dessa.

Definitionen av osteoporos med hjälp av bentäthetsmätning bygger på att BMD (bone mineral density)-värdet relateras till genomsnittet av BMD hos en referenspopulation av unga kvinnor som antas ha uppnått sitt livs bentäthetsmaximum, ”peak bone mass” (PMB) vid 25–30 års ålder. Det antal SD som patientens mätvärde avviker från PMB BMD kallas ”T-score”. Om patientens BMD-värde relateras till patientens egen åldersgrupp kallas värdet för ”Z-score”.

Den operationella diagnostiken baseras på att patienten jämförs med ett kontrollmaterial bestående av individer av samma kön och etnicitet. Värdena anges i T-score. Utifrån detta koncept har WHO definierat två gränser:

- Osteopeni när patienten ligger mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet för referensen.
- Osteoporos när patienten ligger 2,5 SD eller mer under medelvärdet för referensen.
- Begreppet ”manifest osteoporos” innebär en bentäthet under -2,5 SD samt fragilitetsfraktur.

Det är viktigt att slå fast att detta begrepp gäller postmenopausala kvinnor. För barn, premenopausala kvinnor samt för män saknas i nuläget klara gränser för osteoporosdiagnostik. I klinisk praxis tillämpas samma BMD-gränser hos män som hos kvinnor.

Riskfaktorer för fragilitetsfraktur

Det finns ett mycket stort antal kliniska faktorer som medför ökad frakturrisik (5). Samband till ett flertal livsstilsfaktorer, näringsämnen, sjukdomstillstånd och ökad fallbenägenhet är väl dokumenterade. Höftfrakturrisik är till stor del åldersberoende, med en dubblerad risk vart 5:e år från 70 till 90 års ålder. Kvinnor har ungefär dubbelt så hög höftfrakturrisik som män. Tidigare fragilitetsfraktur medför dubblerad risk för ny fraktur, men efter kotfraktur är risken för upprepad kotfraktur högre (4-faldig). Minskad bentäthet medför en drygt dubblerad frakturrisik för varje lägre SD. Genom att i riskmodeller kombinera utvalda kliniska riskfaktorer kan prediktionen av fraktur förbättras (5-7). Förenklad höft-

Risikfaktorer för fragilitetsfraktur (3)

Frakturrisken ökar med antalet riskfaktorer.

Starka riskfaktorer

- Kvinnligt kön
- Hög ålder
- Tidigare lågenergi-fraktur hos individer > 50 år (främst av höft, kota, handled, överarm och bäcken)
- Bentäthet < -2,5 SD
- Ärftlighet för höft-/kotfraktur
- Systemisk kortisonbehandling > 3 månader

Svaga riskfaktorer

- BMI < 20 kg/m², vikt hos kvinna < 55 kg kroppsvikt vid genomsnittslängd
- Rökning
- Ofrivillig viktförlust, mer än 5 kg sista året
- Inaktivitet
- Menopaus före 45 års ålder
- Fallbenägenhet (eller nedsatt uppreningsförmåga)

Observera att vetenskaplig grund saknas för generell screening av alla kvinnor efter menopaus.

Mätning av benmassan bör bara utföras om resultatet påverkar val av behandling. Vid klara indikationer för behandling, t ex multipla kotkompressioner hos de äldsta, kan man avstå från bentäthetsmätning.

frakturprediktion har påvisats bland kvinnor > 70 år som uppvisar minst 2 av 4 enkla kliniska riskfaktorer (ålder ≥ 80 år, vikt < 60 kg, tidigare fraktur i arm, kota eller höft samt svårighet att resa sig upp 5 gånger från stol), medförande 81% sensitivitet och 64% specificitet för höftfraktur under en 2-årsperiod (7).

Risikfaktorer för fragilitetsfraktur kan delas in i starka och svaga (Faktaruta 8).

Risikfaktorprofilen är central vid frakturprevention och används i den kliniska beslutsprocessen huruvida riktad fallprevention eller farmakologisk frakturprevention bör startas eller ej (Faktaruta 9).

WHO har nyligen godkänt en algoritm för beräkning av den absoluta risken för fraktur i ett 10-års perspektiv, baserat på data

Klinisk beslutskedja för frakturprevention

1. Livsstilsbehandling enbart? (faktaruta 10, s 572)
2. Efter fall eller vid ökad frakturrisik ges även riktade fall- och frakturpreventiva insatser (faktaruta 10, s 572)
3. Vid hög höftfrakturrisik, upprepade kotfrakturer eller vid kortisonbehandling, övervägs bentäthetsmätning
4. Läkemedelsbehandling ges då kombination av riskfaktorer och bentäthet motiverar detta

från en omfattande global multicenterkohort (www.shef.ac.uk/FRAX/).

Patogener

Skelettet är en levande vävnad som hela tiden är under omsättning och hela skelettet byts ut, remodeleras, under 10–15 års tid. De cellulära processer som reglerar balansen mellan benresorption och bennybildning förmedlas av osteoklasterna, osteoblasterna samt osteocyterna. Ben resorberas av osteoklasterna och byggs kontinuerligt upp av osteoblasterna.

Osteoporos utvecklas när benresorptionen under längre tid eller på grund av disponerande sjukdom eller läkemedelsbehandling överstiger bennybildningen. Detta kan antingen orsakas av en ökning av benresorptionen, sänkning av benformationen eller en kombination av dessa så att resultatet blir förlust av benmassa. Med tiden minskar således trabeklernas tjocklek och antal och perforationer av förtunnade trabekler medför drastiskt försämrade hållfasthet i skelettet som följd. Den åldersrelaterade minskningen i bentäthet omfattar både kortikalt och trabekulärt ben men är mest uttalad i trabekulärt ben hos kvinnor de närmsta åren efter menopausen.

Remodelleringsprocessen regleras av ett stort antal hormoner och cytokiner som styr rekrytering och aktivering av osteoklasterna, och som avgör storleken av den osteoblastiska benbildningen. Hypogonadism och hyperparatyroidism leder till ökad resorption medan kortisonbehandling och allmänt åldrande främst leder till minskad benformation. Kortisonbehandling medför även

ökad benresorption samt nedsatt kalcium- och vitamin D-absorption.

Läkemedel som syftar till att motverka osteoporosutveckling, alternativt återskapa ben, utövar alla sina effekter i remodeleringsprocessen, antingen som hämmare av resorption eller stimulerare av benformation. Hämmning av osteoklastaktiviteten med t ex antiresorptiva läkemedel medför att bennedbrytningen kraftigt minskar. Därmed får osteoblasterna längre tid på sig för benformation och nettobalansen blir positiv med ökning av benmassan till följd.

Utredning av osteoporos

Utredningen syftar till att:

- Inom riskgrupper klarlägga bentäthet för att
 - förbättra frakturprediktion
 - bedöma indikation för läkemedelsbehandling
 - utvärdera förändrad bentäthet under pågående skelettspecifik behandling
- Bedöma huruvida patientens aktuella problem är orsakade av prevalenta frakturer
- Utesluta sekundära osteoporosformer

Till sin hjälp har klinikern, förutom anamnes och status, undersökningar med bentäthetsmätning, konventionell röntgen samt laborieprover.

Bentäthetsmätning

Indikationer för att utföra en bentäthetsmätning baseras på personens frakturrisik, utifrån antalet kliniska riskfaktorer (Faktaruta 8). Härmed förbättras riskvärdering samt beslutsunderlaget för läkemedelsbehandling. Man bör avstå från mätning av patienter som saknar riskfaktorer då det saknas vetenskaplig grund för allmän screening med bentäthetsmätning.

Tekniken baseras på lågdosröntgen med två energinivåer (DXA-teknik). De relativa attenueringarna av dessa energinivåer, när de passerar patienten, mäts. Utifrån detta kalkyleras tätheten av skelettdelar inne i kroppen. Tekniken är smärtfri och relativt snabb. Den kräver egentligen bara att patienten kan ligga stilla på rygg i ca 15 minuter.

Diagnostik av osteoporos utförs i ländryggen (L1–L4) samt i höften där man använder sig av antingen det s k neckvärdet eller värdet från total höft. Samtliga dessa lokaler diagnosticeras utifrån T- eller Z-scorebegreppen. Lägst uppmätt värde anger diagnos och frakturprediktion. Bästa prediktionen för framtida höftfraktur erhålls från bentäthet i höften. Bentäthet i ländrygg är oftast bäst på att prediktera kotfraktur, men prevalenta kotkompressioner eller degenerativa förändringar (vanligt hos äldre) kan ge falskt höga värden. Däremot kan man inte få falskt låga värden.

Utöver central DXA finns det tekniker, bl a ultraljud och DXA, för undersökning av perifera delar av skelettet såsom hälbenet. Generellt sett är samtliga dessa tekniker mer eller mindre bra på att prediktera risken för framtida frakturer (2). Etablerad osteoporosdiagnostik vilar dock på DXA av ländrygg/höftregionerna (2,3).

Röntgen

Vid akut eller perioder med återkommande ryggvärk eller vid längdminskning > 3–5 cm bör röntgen genomföras för att diagnostisera förekomst av kotkompression och utesluta annan orsak. Särskilt vid upprepade tidigare kotkompressioner är risken för ytterligare kompressioner hög. Osteoporos är då vanligt och bentäthetsmätning är därför angelägen för att bedöma behovet av läkemedelsbehandling. Kotkompressioner kan dock orsaka falskt högt bentäthetsvärde.

Laborieutredning

Det finns inga laborieprover med vars hjälp man kan ställa diagnosen osteoporos eller förutsäga risk för fraktur. Det finns biokemiska markörer som är associerade antingen till benbildning eller benresorption. Dessa har använts inom forskning och läkemedelsutprovning, men inte i det enskilda patientfallet.

Laborieprover tas för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till osteoporos. Bland dessa sjukdomar kan nämnas myelom, celiaki, hyperparatyreoidism och tyreotoxikos.

Basal utredning innefattar: Vikt och längd nu och vid 25 års ålder, SR, Hb, S-Ca, S-kreatinin, S-albumin, S-ALP, S-TSH, T4,

gluten-ak och hos män S-testosteron och S-PSA. Proverna kan kompletteras med P-elfores, U-elfores, CDT, leverstatus, joniserat S-Ca, PTH och kalcidiol.

Behandling av osteoporos och frakturprevention

Omhändertagande av fraktur

Utöver de rent ortopedkirurgiska ingreppen för att behandla frakturer innefattar denna del adekvat smärtlindring och mobilisering. Behandlingen av smärta är individuell men utgår från konventionell smärtlindring med paracetamol och antiinflammatoriska läkemedel som bas, och med opioider vid t ex akut kompressionssmärta. Det finns idag ingen generell rekommendation vad gäller sjukgymnastik eller olika ortopedtekniska hjälpmedel som t ex korsetter.

Frakturförebyggande behandling

Riskvärdering för framtida svåra frakturer är av central betydelse, i syfte att därefter avgöra lämplig frakturprevention, se Faktaruta 9, s 570. Oavsett om man lägger ett primär- eller sekundärpreventivt synsätt på behandlingen bygger interventionen på ett och samma schema, där man idag trappar upp åtgärderna i takt med att risken för nya frakturer ökar.

Livsstil och hälsoinsatser

Flera livsstilsfaktorer har betydelse för frakturrisik. Regelbunden motion, rökfrihet och hälsosam kost är angelägna livsstilsfaktorer, se Faktaruta 10. Flera sjukdomar och läkemedel ökar fallrisken. En säkrare hemmiljö minskar falltendens, liksom olika fysiska träningsprogram för äldre. Att intervensera mot dessa faktorer anses självklart. Fallprevention har visats ge minskad fallrisk i flera randomiserade, kontrollerade studier (Tabell 1) (8). Dokumentationen för antifraktureffekt är svagare men studier på regelbunden fysisk aktivitet, rökstopp (hos män) samt höftskyddsanvändning inom institution talar för lägre höftfrakturrisik (9–11).

Att påverka livsstil och hälsoläge syftar till att

- förbättra rörelseförmåga och hälsa

Fall- och frakturpreventiva insatser – utan läkemedel.

20

Att penetrera riskfaktorer och diskutera livsstilsåtgärder är en grund och förutsättning för övrig intervention.

1. Rekommendera dagliga promenader ute under minst 30 minuter och regelbunden träning. Viktbelastande övningar befrämjar bentäthet. Utevistelse under sommarhalvåret stimulerar vitamin D-bildning.
2. Träning av koordination och muskelstyrka motverkar fallolyckor. Sjukgymnast kan bistå med träningsprogram hemma eller i grupp.
3. Rökstopp och måttfullhet vad gäller alkohol.
4. Kost med rekommenderat intag av kalcium och vitamin D. Undvik överdriven bantning.
5. Utred fallorsaker: Vad föregick fallet? Vad gjordes samtidigt? Direkte utlösande orsak?
6. Hemmiljön görs säkrare efter ett fall. Undvik lösa mattor eller sladdar. Gå i väl fixerad fotbeklädnad (med gummisula/gummisocka) inomhus. Ha god belysning och evetuell nattbelysning. Vägghandtag och gummimatta används med fördel i badrum. Anpassade gånghjälpmedel och halkskydd kan behövas för att kunna promenera regelbundet. Arbetsterapeut eller sjukgymnast kan bistå vid anpassning.
7. Hälsorelaterade fall: Synnedläggning (glasögon och belysning), hjärtarytmi, hypotension eller CNS-sjukdomar. Akuta infektioner kan öka fallrisken temporärt.
8. Läkemedel som orsakar fall bör sättas ut. Är sedativa, hypnotika, starka analgetika och blodtryckssänkande läkemedel nödvändiga?
9. Höftskydd övervägs för högriskpatient för höftfraktur. Frakturreduktion visad för institutionsboende, trots att följsamhet att bära skydden varierade.

- förebygga fall (fysisk träning, säkrare hemmiljö etc)
- optimera hållfasthet för skelettet samt överväga specifika frakturskydd (höftskydd)

Tabell 1. Fallreduktion samt relativ risk för fall i interventionsgrupp jämfört med kontrollgrupp efter olika typer av interventioner för äldre (8)

Intervention	N	Fallreduktion	Relativ risk (CI 95%)
Muskel- och balansträning enskilt i hemmet	566	20%	0,80 (0,66–0,98)
Hemmiljö modifierad individuellt för personer som fallit tidigare	530	36%	0,64 (0,49–0,84)
Tai Chi under 15 veckor	200	37%	0,63 (0,45–0,89)
Minskning av psykiskt påverkande läkemedel	93	66%	0,34 (0,16–0,74)
Hälsa och hemmiljö multifaktoriellt intervenerad inom eget boende	1973	27%	0,73 (0,63–0,86)

Farmakologisk frakturprevention

Kalcium och vitamin D

Se faktaruta 9, s 570, och terapirekommendationer, s 574.

Extra tillskott av kalcium och vitamin D har länge varit en hörnsten inom osteoporosbehandlingen. Kalcium och vitamin D ges för att kompensera en negativ kalciumbalans vid åldrandet och därmed motverka sekundär hyperparatyreoidism med efterföljande benresorption. Osäkerhet råder vad gäller prevalens av vitamin D-brist, och vid vilka gränser man bör suplementera eller substituera. S-kalcidiol < 25 nmol/L är uttryck för uttalad brist. Sekundär hyperparatyreoidism föreligger hos åtminstone 40% av äldre vid S-kalcidiol < 80 nmol/L som uttryck för en lindrig kalcidiolbrist. Uttalad brist leder till osteomalaci och lindrig brist leder till ökad PTH-insöndring och benresorption.

Kalcium ensamt (minst 1,2 g) eller kombinerat med vitamin D (minst 800 IE) har i en stor metaanalys nyligen visat frakturreduktion och ökad BMD, tydligast bland äldre > 70 år, institutionsboende, vid lågt kalciumintag eller vitamin D-brist (12). För isolerad vitamin D-behandling enligt doseringen 700–800 IE har fallreduktion påvisats men dess frakturpreventiva effekt har varierat (13–15).

Frakturreduktion med kalcium och vitamin D är troligen effektivast vid vitamin D-brist samt hos äldre > 80 år.

Vid behandlig av osteoporos är kalcium och vitamin D som enda behandling mindre frakturpreventiv än antiresorptiv behandling, men bör då ges som tillägg för att säkerställa en positiv kalciumbalans.

Kortisonbehandling medför försämrat upptag av kalcium och ökad utsöndring. Be-

handling med kalcium och vitamin D är därför motiverad för att förebygga kortisoninducerad förlust av benmassa och osteoporosutveckling.

Sammanfattningsvis kan kalcium och vitamin D räcka som frakturpreventiv behandling till äldre > 80 år och vid misstänkt eller dokumenterad brist, samt för att förebygga kortisoninducerad osteoporos. Kalcium och vitamin D skall alltid användas som tilläggsbehandling till övriga skelett-specifika läkemedel. Vitamin D har även en fallpreventiv effekt pga gynnsam effekt på muskelfunktion och ev CNS.

Biverkningar av kalcium- och vitamin D-behandling är som regel lindriga, främst förstoppning orsakad av kalciumtillskottet. Lindrigare oftast övergående hyperkalcaemier kan förekomma, med ökad risk vid lättare njurfunktionsnedsättning. S-kalcium och kreatinin bör kontrolleras efter 1 månads behandling. Behandling undviks efter tidigare njurstensbesvär.

Antiresorptiv behandling

Antiresorptiv osteoporosbehandling innefattar läkemedel med specifik förmåga att hämma osteoklastisk benresorption. Det är oklart om man lyckas åstadkomma någon egentlig nettoökning av benvolymen med dessa, men en minskad omsättning leder till ökning eller bevarande av benmassa och den minskade benomsättningen i sig tycks leda till en ökad hållfasthet.

Ett stort antal läkemedel har förmåga att hämma osteoklasterna. De som idag används kliniskt inom osteoporosbehandling innefattar bisfosfonater, östrogener, selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM) samt strontiumsalter.

Terapirekommendationer – Behandling av patienter med hög risk för frakturer (3)

Patientkategori	Första- handsval	Andra- handsval	Kommentar
Kvinnor	Bisfosfonat*	(PTH 1-34 och PTH 1-84)* Raloxifen* Strontiumranelat* Östrogen*	Vid uttalad risk för kotkompression kan PTH 1-34 eller PTH 1-84 övervägas som första- eller andrahandsval.
Män	Alendronsyra* Risedronsyra*		
Män och kvinnor > 80 år med hög frakturrisik och som inte bedöms lämpliga för annan aktiv behandling	Kalcium + vitamin D		

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

Bisfosfonater

Bisfosfonater är den idag viktigaste och bäst dokumenterade gruppen av osteoporosläkemedel (16). Dessa är analoger till naturligt förekommande pyrofosfater där två organiska fosfatgrupper är länkade med ett kol i stället för syre. Bisfosfonaterna skiljer sig genom att sidokedjorna är olika. Detta medför skillnader i antiresorptiv potens samt i farmakokinetiska egenskaper. Verkningsmekanismen är sådan att bisfosfonaterna fäster till apatitkristaller i ben. När osteoklasterna resorberar ben tas bisfosfonaterna upp i cytoplasman. Bisfosfonaterna interfererar med cellmetabolismen och orsakar apoptos av osteoklasterna med minskad resorption som resultat. Den orala biotillgängligheten är 1–3% av given dos och minskas av kalcium, järn, mat samt drycker såsom kaffe, te och apelsinjuice. Halveringstiden i skelettet är åtskilliga år.

Idag finns fem bisfosfonater inregistrerade för behandling av osteoporos nämligen etidronat, alendronsyra, risedronsyra, ibandronat samt zoledronsyra. Zoledronsyra ges som injektionsbehandling. I stora fas III-studier med postmenopausala kvinnor med antingen prevalenta kotkompressioner och/eller låg bentäthet i rygg eller höft kan man se en relativ riskreduktion för kotkompression med uppemot 50%.

Biverkningar av peroral bisfosfonater är främst gastrointestinala problem i form av dyspepsi och ibland svår esofagit, vilket

ställer krav på anamnes och god patientmedverkan. Genom årlig injektion med zoledronsyra kan gastrointestinala biverkningar undvikas.

Östrogen

Östrogenbortfall leder till ökad benresorption och benförluster under och efter klimakteriet. Substitutionsbehandling med östrogen minskar resorption och bevarar benmassa. Data som visar frakturreduktion är främst av epidemiologisk art, men åtminstone en större randomiserad studie har konfirmerat detta. På grund av biverkningar med hormonbehandling efter klimakteriet, och eftersom det idag finns effektiva alternativ för osteoporosbehandling, är inte längre östrogen rekommenderat som första handsval vid osteoporos.

Hos patienter som medicinerar med östrogen, pga klimakteriella besvär, finns det dock ingen anledning att ge ytterligare anti-resorptiva läkemedel.

SERM

Selektiva östrogenreceptormodulerare (SERM) är under utveckling. Idag finns ett sådant läkemedel godkänt, raloxifen. Raloxifen har inte visat sig ge upphov till biverkningar i form av bröstcancer. Skeletteffekten tycks vara såsom en partiell östrogenagonist. Det finns data från en randomiserad studie där endast kotkompressioner visade en signifikant minskning. SERM be-

traktas idag som ett andrahandspreparat för behandling av osteoporos. Dosen är 1 tablett à 60 mg/dag.

Vad gäller biverkningsprofilen så kan raloxifen förvärra klimakteriella besvär de första åren perimenopausalt. Risken för djupa ventromboser är ökad och anses likvärdig med den vid hormonbehandling.

Strontium

Strontiumranelat är ett salt där den verk-samma komponenten är strontiumjonen (Sr). Den exakta verkningmekanismen är inte klarlagd, men Sr hämmar benresorption och stimulerar bennybildning. Sr går in i apatitkristallstrukturen och det är möjligt att detta medför ändrade egenskaper i skelettet. En annan möjlighet är specifika effekter av Sr på benceller. Nyligen har studier klart visat effekt vid kotkompressioner och reduktion av höftfrakturer samt perifer frakturer vid behandling av äldre kvinnor med osteoporos. Doseringen är en dospåse à 2 g/dag.

Biverkningar av strontium är relativt ovanliga. Möjligen föreligger en viss ökad risk för djupa ventromboser. Svårare hudbiverkningar har nyligen beskrivits.

Anabol behandling

Anabol behandling av osteoporos omfattar läkemedel som inte hämmar benresorptionen utan stärker skelettet genom att stimulera de benbildande osteoblasterna till ökad syntes. Sådana läkemedel har länge varit ett önskemål och källa till forskning. Flera olika terapier har testats, såsom fluorid och tillväxthormon, utan att frakturreducerande effekt har kunnat visas.

Anabola läkemedel i kliniskt bruk är paratyreoideahormon (PTH 1-84) och dess fragment teriparatid (PTH 1-34), som ges som daglig subkutan injektion. Läkemedlen ger en markant ökad benformation främst i trabekulärt ben samt en tydlig frakturreduktion – mest övertygande vad gäller kotkompressioner. Behandlingen pågår i 18 månader och därefter värderas patienten på nytt för att i stället eventuellt fortsätta med anti-resorptiv behandling.

PTH-behandling är tämligen ny och kostsam och bör ske i samråd med specialister med stor vana att behandla osteoporos.

Biverkningsprofilen för anabol behandling med PTH-fragment är mild, med främst övergående lindrig hyperkalcemi.

Eventuell frakturreducerande effekt av nandrolon har inte dokumenterats i adekvata studier.

Övriga läkemedel

med skelettpåverkande sidoeffekter

Polyfarmaci är vanligt inom denna äldre patientgrupp och tyder i sig på flera underliggande sjukdomar, vilka kan bidra till fall och frakturer. Interaktioner eller biverkningar mellan dessa läkemedel är knappt studerat, i synnerhet inte bland äldre med flera sjukdomar. Denna kunskapsbrist motiverar en återhållsam läkemedelsförskrivning till förmån för en aktivare livsstilsbehandling och egenträning.

Peroral steroider orsakar mycket ofta benskörhet som bl a är relaterad till ackumulerad dos och ökad frakturrisik (relaterat dygnsdos) ses redan inom 3–6 månader. Vid insättning av kortisonbehandling skall patienten värderas avseende övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur (faktaruta 8, s 570). Om möjligt görs bentäthetsmätning med DXA teknik och adekvat prevention (se ovan). Om tillgång till DXA saknas kan aktiv osteoporosbehandling starkt övervägas utifrån riskfaktorer. Tiazider förebygger höftfraktur vilket är visat för långtidsbehandling under minst 5 år.

Behandlingseffekt och kostnader

Individens egen behandlingsinsats, förväntad behandlingseffekt samt biverkningsrisk övervägs inför en planerad terapi. Även samhällsekonomiska resurser bör vägas in. Höftfrakturerna intar en särställning, medförande utdragen rehabilitering och mycket höga samhällskostnader.

Frakturpreventiva insatser blir som regel effektivare då de riktas till högriskgrupper såsom äldre kvinnor med flera riskfaktorer.

Individualiserad livsstilsbehandling bör prioriteras, då dagliga promenader och rökstopp oftast medför välbefinnande, autonomi, och förebygger såväl frakturer som flera andra vanliga folksjukdomar. Fysiska egenträningsprogram har med begränsade insatser visat fallprevention.

Bisfosfonatbehandling (alendronsyra, risedronsyra och zoledronsyra) minskar den absoluta risken för fraktur med stigande ålder upp till ca 85 år för postmenopausala kvinnor med känd osteoporos. Bisfosfonatbehandling har även visats mer kostnads-effektiv bland äldre kvinnor och bland kvinnor med tidigare kotfraktur. Detta återspeglas i NNT-värdet, dvs det antalet patienter som skall behandlas för att förebygga en fraktur. Vid primärprevention mot fraktur ses som regel höga NNT-värden hos en normalbefolkning med låg frakturincidens. Vid sekundärprevention bland individer med T-score < -1,8 var NNT ca 60; dubbelt så hög jämfört med om osteoporos förelåg (T-score < -2.5). Vid tertiärprevention med bisfosfonater mot en ny kotfraktur bland individer som tidigare har haft kotfraktur reduceras NNT ytterligare ca 50%.

Kalcium och vitamin D givet mot höftfraktur till äldre kvinnor (69–103 år) på sjukhem visade NNT runt 60, i samma storleksordning som hos individer med T-score < -1,8, medan östrogen givet primärpreventivt till kvinnor i åldern 50–79 år uppvisade ett 7-faldigt högre NNT-värde.

Uppföljning av osteoporosbehandling

Det råder ingen absolut konsensus idag om hur länge en specifik behandling bör pågå. Det är huvudsakligen säkerhetsaspekter som avgör och behandlingstiden är olika för olika terapier.

För bisfosfonatbehandling och SERM kan man idag rekommendera en initial behandlingstid på 5–6 år, för att därefter ompröva behandlingen årligen utifrån effekten på BMD, biverkningar, compliance och fraktur-förekomst. Vid utsättning av bisfosfonater har man visat att den förebyggande effekten mot rörbensfrakturer kvarstod under åtminstone 5 år.

För anabol behandling med PTH-fragment gäller idag en total behandlingstid på 18 månader, därefter tas ställning till eventuell fortsatt antiresorptiv behandling.

Strontiumranelat är en tämligen ny terapi och förslagsvis pågår behandlingen så länge som studierna pågått, dvs 3 år initialt, för att därefter omprövas årligen.

Det kan vara lämpligt med ett kort besök, alternativt telefonsamtal, ca 3 månader efter insatt behandling för att efterhöra compliance. Vad gäller laboratoriemässig uppföljning bör man kontrollera S-kalcium och ALP vid behandling med PTH. För bisfosfonatbehandling finns inga krav på specifik blodprovsuppföljning. S-kalcium och S-kreatinin bör åtminstone kontrolleras 1 månad efter insättning av kalcium plus vitamin D.

Bentäthetsmätningar upprepas vartannat år under pågående skelettspecifik läkemedelsbehandling vid postmenopausal osteoporos. Vid kortisoninducerad osteoporos kan mätning ske med kortare intervall, 1–1½ år.

Sammanfattning

- Varannan kvinna drabbas av fraktur och var fjärde av höftfraktur.
- Frakturrisik värderas primärt utifrån kliniska riskfaktorer. Starka faktorer är kön (kvinna), hög ålder, tidigare fraktur, kortisonintag under mer än 3 månader och ärftlighet för höft-/kotfraktur. Många riskfaktorer stärker indikationen för bentäthetsmätning.
- Osteoporos är en stark riskfaktor för fraktur för de kvinnor som samtidigt har kliniska riskfaktorer. Bentäthetsmätning bör utföras på patienter med tidigare fragilitetsfraktur samt vid peroral kortisonbehandling under mer än 3 månader.
- Osteoporos definieras utifrån bentäthetsvärde i höft och ländrygg.
- Höftfraktur och upprepade kotfrakturer är vanliga svåra frakturer och därmed viktigast att förebygga.
- Frakturprevention baseras på daglig fysisk aktivitet, utevistelse, rökstopp och kost samt på riktad fallprevention och rörelseträning. Specifik läkemedelsbehandling ges vid hög frakturrisik kombinerat med osteoporos.
- Kalcium och vitamin D förebygger fall och höftfrakturer bland äldre kvinnor med hög frakturrisik.

- För personer med hög frakturrisik och osteoporos rekommenderas i första hand bisfosfonater med tillägg av kalcium och vitamin D. Andrahandsbehandling är SERM eller strontiumranelat. Vid uttalad frakturrisik kan paratyreoideahormon förskrivas.

Referenser

1. Törring O, Mellström D, Ljunggren Ö. Kalcium och skelettmetabola sjukdomar. Endokrinologi (redaktör: Werner S) Liber AB, Stockholm. 2007; (2:a uppl.), s 200–30.
2. SBU. Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling. Rapport. 2003;165. (www.sbu.se)
3. Läkemedelsverket. Behandling av osteoporos. 2007;18 (www.lakemedelsverket.se).
4. Rekommenderat intag av vitaminer och mineraler 2005. Livsmedelsverket, Uppsala (www.slv.se).
5. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1995;332:767–73.
6. 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;13:89–96.
7. Albertsson D, Mellstrom D, Petersson C, Eggertsen R. Abstraction of the BMJ Publishing Group, Gill Sudeep commentator. The 4-item Fracture and Mortality Index predicted hip fracture and all cause mortality in elderly women. Evidence-Based Medicine. 2007;12:122.
8. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly women. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000340.
9. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA. 2002;288:2300–6.
10. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M, et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. Int J Epidemiol. 2000;29:253–9.
11. Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. BMJ. 2006;332:571–4.

12. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet. 2007;370:657–66.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Huges B, al e. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis.[Review]. JAMA. 2004;291:1999–2006.
14. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD000227.
15. 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;326:469.
16. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med. 2008;148:197–213.

Preparat¹

Kalciumpreparat

Kalciumglubionat

Calcium-Sandoz Sandoz, injektionsvätska
9 mg Ca/ml

Kalciumkarbonat

Calcitugg Nycomed, tuggtabletter 500 mg Ca²⁺,
1 g Ca²⁺

Calcidon Abigo Medical, tuggtabletter
250 mg Ca²⁺

Calcipos Recip, tabletter 500 mg Ca²⁺

Calcitena ACO, brustabletter 500 mg Ca²⁺

Kalciumlaktoglukonat

Calcium-Sandoz Sandoz, brustabletter
500 mg Ca²⁺, 1 g Ca²⁺

Vitamin D och analoger

Alfakalcidol (1-alfa-hydroxikolekalciferol)

Etalpa LEO Pharma, injektionsvätska 2 mikrog/ml, kapslar 0,25 mikrog, 0,5 mikrog, orala droppar 2 mikrog/ml

Dihydrokysterol

Dygratyl Solvay Pharma, tabletter 0,2 mg

Kalctriol (1,25-dihydroxikolekalciferol)

Rocaltrol Roche, kapslar 0,25 mikrog

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Vitamin D3 (kolekalciferol)

D-vitamin Olja ACO orala droppar, lösning
2640 IE/ml)

D-vitamin Vatten ACO orala droppar, lösning
2640 IE/ml

Vitamin D + kalcium

Vitamin D3 (kolekalciferol) + kalcium

Calcichew-D3 Nycomed, tuggtabletter 500 mg +
400 IE

Calcichew-D3 Mite Nycomed, tuggtabletter
500 mg + 200 IE

Calcichew-D3 Spearmint Nycomed, tuggtabletter
500 mg + 400 IE

Cal-D-Vita Bayer, brustabletter 600 mg + 400 IE

Ideos Meda, tuggtabletter 500 mg + 400 IE

Kalcipos-D Recip, tabletter 500 mg + 400 IE,
tuggtabletter 500 mg + 400 IE

Kalcipos-D forte Recip, tabletter 500 mg + 800 IE

Kalcipos-D mite Recip, tabletter 500 mg + 200 IE

Vitamin D

Vitamin D₃

TillVal D vitamin Recip tabletter

Bisfosfonater vid hyperkalcemi

Ibandronat

Bondronat Roche, koncentrat till infusionsvätska
6 mg/6 ml, tabletter 50 mg

Klodonat

Bonefos Bayer, koncentrat till infusionsvätska
60 mg/ml, tabletter 800 mg

Ostac Roche, tabletter 520 mg

Pamidronat

Pamidronat Teva Teva, koncentrat till infusionsvätska
3 mg/ml

Pamidronatdinatrium Mayne Mayne Pharma,
koncentrat till infusionsvätska 3 mg/ml, 6 mg/ml,
9 mg/ml

Pamifos Medac, koncentrat till infusionsvätska
3 mg/ml

Zoledronsyra

Zometa Novartis, koncentrat till infusionsvätska
4 mg/5 ml

Övriga medel vid hyperkalcemi

Laxkalcitonin

Miacalcic Novartis, injektions-/infusionsvätska
100 IE/ml

Cinacalcet

Mimpara Amgen, tabletter 30 mg, 60 mg, 90 mg

Hydrokortison, metylprednisolon prednisolon

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 602.

Bisfosfonater vid osteoporos

Alendronsyra

Alendronat Flera fabrikat, tabletter 10 mg

Alendronat Veckotablett Flera fabrikat, tabletter 70 mg

Alenat Arrow, tabletter 10 mg

Alenat Veckotablett Arrow, tabletter 70 mg

Fosamax MSD, tabletter 10 mg

Fosamax Veckotablett MSD, tabletter 70 mg

Alendronsyra + kolekalciferol

Fosavance MSD, tabletter 70 mg + 2 800 IE

Etidronat

Didronate sofus, tabletter 200 mg

Etidronat + kalcium

Didronate 400 mg + Calcium 500 mg sofus,
tabletter

Ibandronat

Bonviva Roche, tabletter 150 mg

Risedronsyra

Optinate sanofi-aventis, tabletter 5 mg, 30 mg

Optinate Septimum sanofi-aventis, tabletter
35 mg

Risedronsyra + kalcium

Optinate Combi sanofi-aventis, tabletter
35 mg + 500 mg

Zoledronsyra

Aclasta Novartis, infusionsvätska 5 mg

Paratyreoideahormon

Paratyreoideahormon (PTH 1-84)

Protact Nycomed, injektionsvätska i tvåkammarampull 100 mikrog/dos

Teriparatid (PTH 1-34)

Forsteo Lilly, injektionsvätska i förfylld injektionspenna 20 mikrog/80 mikrog

Övriga medel vid osteoporos

Strontiumranelat

Protelos Servier, granulat till oral suspension 2 g

Raloxifen

Evista Lilly, tabletter 60 mg

Östrogener samt kombinationer med gestagener

Se kapitlet Allmän gynekologi, s 475.