

*Hormon og Knoglesygdomme
Aarhus Universitetshospital
Palle Juul-Jensens Boulevard 165
8200 Aarhus N
Bente Langdahl
E-mail: benlan@rm.dk*

Dansk Selskab for Almen Medicin

Att. Bolette Friderichsen og Johan Reventlow

Vedr. "Osteoporose hos kvinder efter overgangsalderen og hos mænd over 60 år i almen praksis"

midt
Central Denmark Region

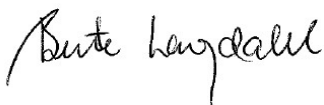
Kære Bolette og Johan

Tak for muligheden for at kommentere på ovennævnte vejledning. Det glæder os at se at DSAM er på vej med en osteoporose vejledning, da vi ved en sådan har været savnet. Osteoporose er en sygdom, der rammer mange og derfor naturligt bedst varetages i et samarbejde mellem primær og sekundær sektor. Nogle patienter vil primært have forløb i den ene sektor, men mange vil have forløb, der veksler mellem de to sektorer.

Professor Bo Abrahamsen, professor Peter Vestergaard, professor Niklas Jørgensen og undertegnede har valgt at fremsende et fælles høringsvar, som fremgår af de følgende sider.

Helt overordnet finder vi at det er vigtigt at opsporing af osteoporose ikke bliver den enkelte patients eget ansvar, da det vil øge den allerede eksisterende sociale ulighed i forhold til opsporing og behandling af osteoporose. Det er også vigtigt at osteoporose ses som en kroniske sygdom; hvilket betyder at behandling kan pauseres, men ikke stoppes og at sygdommen bør monitoreres både under behandling og behandlingspauser. Endelig mener vi også at tiden er inde til en lidt mere individualiseret tilgang til behandlingsvalg med mere fokus på sygdommens sværhedsgrad og andre individuelle forhold, så som co-morbiditet, afstand til sygehus og patientens ønsker frem for den mere rigide opdeling i første, andet og tredje valg.

På vegne af Bo Abrahamsen, Peter Vestergaard, Niklas Jørgensen og undertegnede



Bente Langdahl
Professor, overlæge, PhD, dr.med.
Afd. for hormon- og knoglesygdomme
Aarhus Universitetshospital

Høringsvar vedr. Klinisk vejledning: Osteoporose, i almen praksis.

1. indledning

s. 6, afsnit 1: Det kan overvejes her at anføre hvor andre patienter med osteoporose eller mistanke herom skal henvises til, fx yngre voksne til endokrinologiske afdelinger og børn og unge til pædiatrisk afdeling.

s. 6, afsnit 4: Til sidst i dette afsnit nævnes andre faktorer, der påvirker risikoen for brud, herunder rygning. De andre KRAM faktorer har også betydning, så det kan overvejes at erstatte rygning med KRAM faktorer.

s. 6, afsnit 6: Af formuleringen i den første sætning i dette afsnit kan man på det indtryk at fraktur risikoen ved et fald ikke reduceres af osteoporose behandling, hvilket er forkert. Foreslår derfor at sætningen slettes eller omformuleres.

2. Hvad er osteoporose?

s. 7, afsnit 3: Manifest osteoporose – "Lavenergibrud i ryg (> 20 % sammenfald) eller proksimale femur (såkaldte hoftenære frakturer) betragtes som et udtryk for osteoporose, uanset resultatet af en DXA-skanning." foreslås ændret til "Lavenergibrud i ryg (> 20 % sammenfald) eller proksimale femur (såkaldte hoftenære frakturer) betragtes som et udtryk for osteoporose, uanset resultatet af en DXA-skanning såfremt andre årsager (f.eks myelomatose eller metastase) er usandsynlige.

3. Forebyggelse og knoglevenlig livsstil

Generelt: kalk og calcium bruges i flæng i dette afsnit, foreslår at bruge betegnelsen calcium.

s. 8, sidste afsnit: Formuleringen: "Vi anbefaler minimum 800 mg calcium dagligt til voksne og relativt mere til børn og unge" kan nok misforstås i forhold til anbefaling til børn og unge, relativt mere i forhold til hvad? Hvis anbefalinger til børn og unge for calcium og vitamin D skal indgå i denne vejledning foreslås at gøre det konkret i lighed med boksen vedr. Vitamin D.

s. 9, første linjer: Sætningen: "De fleste ikke-økologiske plantedrikke indeholder 120 mg kalk/dl" Det er vel ikke økologi eller ej, der afgør calcium indholdet i plantedrikke, det er vel om de er berigede? Det nævnte indhold af calcium svarer til indholdet i mælk skal det mon være pr. liter i stedet for pr. dl? Måske skal sætningen udelukkes eller omformuleres så vejledningen er fremtidssikret – det er svært at vide hvilke plantedrikke der vil være på markedet fx om fem år. Det kunne blot anføres at calcium indholdet i plantedrikke er variabelt og fremgår af deklARATIONEN.

s. 9, afsnit 3: Forslag til tilføjelse: Tilskud af calcium og vitamin D ved tilstande med hypercalcæmi afhænger af årsagen. Patienter med primær hyperparathyroidisme skal have tilskud af calcium og vitamin D for at undgå

knogletab og yderligere forhøjet PTH. Patienter med hypercalcæmi pga malign sygdom eller sarkoidose skal derimod almindeligvis ikke have tilskud af calcium og vitamin D. Disse patienter kan evt. konfereres med relevant specialist.

s. 9, afsnit 4: Det er ikke et generelt indtryk at mange patienter stopper med calcium og vitamin D tilskud, men det er naturligt at være opmærksom på komplians og evt behov for dosis justering. Ved behov for kontrol af vitamin D, gøres dette mest optimalt i det tidlige forår, hvor niveauet hos de fleste er lavest.

s. 9, afsnit 6: fysisk træning kan nedsætte niveau af kønshormon hos begge køn.

4. Hvornår skal vi overveje udredning for osteoporose?

s. 10, første afsnit: Man kan her få det indtryk at udredning for osteoporose alene overvejes, når problematikken rejses af patienten? For at imødegå social ulighed og for at sikre at ressourcerne bruges på de patienter, der har den største risiko for fraktur og dermed også den største fordel ved behandling, foreslås det at almen praksis påtager sig en mere aktiv rolle i forhold til identifikation af relevante risiko faktorer og derefter i dialog med patienten afgør om der skal reageres herpå.

Lavt BMD giver ikke højdereduktion, det gør derimod vertebrale frakturer. Patienter med højdereduktion som anført skal således undersøges for vertebrale frakturer – der er mange fejkilder og skoliose eller spondylartrose bedres ikke af osteoporosebehandling.

5. Undersøgelser ved mistanke om osteoporose

For påvisning af osteoporose ved T-scores eller vertebral eller hoftefraktur, gælder at andre årsager til disse frakturer eller lav BMD skal være udelukket, fx vitamin D mangel, thyreotoxicose, myelomatose etc.

s.13, sidste afsnit: Foreslår at det præciseres at procentvise ændringer i BMD beregnes ud fra ændringer i BMD (ikke T-scores). For at undgå forvirring foreslås af undgå at indføre SDs i diskussionen af ændringer, men i stedet skrive at en ændring på 5% i BMD vil svare til en ændring i 0.5 T-score dog afhængigt af BMD niveau.

s. 14, afsnit 6: Mange DXA skanningssteder vil alene anføre T-scores og evt ændringer i BMD ved gentagen skanning, da kun T-scores er relevant for vurdering af fremtidig frakturrisiko. Da vejledningen ikke gælder unge mennesker er det også helt i overensstemmelse med f.eks de internationale guidelines fra ISCD at rapportere T-scores og ikke Z-scores.

s. 14, sidste afsnit: VFA er bedre til at udelukke end til at påvise vertebrale frakturer. Ved deformiteter af hvirvlen kan der være tvivl om årsagen, fraktur, degenerative forandringer eller malignitet. Hvis hvirvlen derimod har normal konfiguration er den med stor sikkerhed normal. Hvis bedømmeren af DXA og

VFA er i tvivl vil vi anbefale rtg. Opløseligheden ved VFA betyder at man ikke kan udtale sig om hvorvidt en fraktur er suspekt for malignitet men man kan godt udtale sig om hvorvidt en fraktur er til stede eller ej.

s. 15: Afsnittet om knoglemarkører hører ikke hjemme under afsnittet om undersøgelser ved mistanke om osteoporose og bør derfor overvejes flyttet til afsnit om behandlingskontrol.

I andet afsnit i boksen kan denosumab tilføjes i sidste linje, da både bisfosfonat og denosumab hæmmer osteoklasterne.

Tilgangen til brug af knoglemarkører er meget forskellig i forskellige dele af landet. I nogle dele af landet kan knoglemarkører ikke bestilles af almen praksis. Information i forhold til svaret varierer også, ikke alle laboratorier angiver præmenopausal median værdi.

s. 16: Biokemisk screening skal kun foretages hvis der påvises osteoporose, dvs dette afsnit anbefales flyttet til afsnittet: "Hvis der konstateres osteoporose" Screening for DM indgår almindeligvis ikke i biokemisk screening ved osteoporose.

8. Hvem skal behandles?

s. 17, afsnit 8: Det anføres at den absolutte reduktion i fraktur risiko ved behandling ofte er lav. Det kommer jo helt an på om man har valgt at behandle patienter med høj eller lav fremtidig fraktur risiko, en halvering af frakturrisikoen hos en person, der har en 10 års risiko på 30 eller 40% vil jo være en absolut reduktion på 15-20%.

s. 17, afsnit 9: Det foreslås at specificere hvilken fraktur type og behandlingsvarighed den angivne NNT refererer til.

9. Hvilke behandlinger?

s. 18, afsnit 3: Appen "mine knogler" er udviklet i samarbejde med SST, men drives nu af privat aktør.

s. 18, afsnit 5: Vi er ikke bekendte med studier, der har vist større fraktur forebyggende effekt af ændringer i livsstil end af de godkendte behandlinger? FRAX kan ikke bruges til at forudsige effekt af livsstilsændringer. Den ændring man ser i FRAX fraktur risiko ved fx at fjerne rygning fra risiko profilen er ikke udtryk for en ændring, der vil ske hvis personen stopper med at ryge, men et udtryk for hvordan en mangeårig rygepåvirkning påvirker frakturrisikoen i forhold til hvis personen aldrig har røget.

p.18, afsnit 7: Anbefaling vedr. vitamin D niveau. Der er ingen evidens for at D-vitamniveauet skal være 70-110 nmol/L. Evidensen for skeletale outcomes gælder et plasmaniveau på 50 nmol/L, resten er spekulativt og bør ikke stå i vejledningen. Det eneste videnskabeligt underbyggede argument for at stræbe efter 70 nmol/L vil være at det håndterer den måleusikkerhed der er på de mest udbredte D vitamin assays således at risikoen for at værdien reelt er under 50 nmol/L i så fald er meget lav.

s. 20, afsnit 6: Der er ikke evidens for at PPI nedsætter optagelsen af bisfosfonater, foreslår derfor at denne sætning slettes.

s. 21, første sætning: "Tandlæge besøg overvejes før opstart af bisfosfonat".
Jævnfør Styrelsen for patientsikkerheds anbefaling gælder dette kun for patienter, der ikke allerede går regelmæssigt til tandlæge.

s. 21: Det er uklart hvorfor DSAM vælger at anbefale denosumab som 3. valg? I forhold til frakturforebyggelse er denosumab og zoledronat ligeværdige. Der er samme risiko for bivirkninger på lang sigt. Der er forskelle på administrationsvej, som kan gøre den ene behandling mere attraktiv for nogle patienter, mens det modsatte vil gøre sig gældende for andre. Fx vil mange ældre og skrøbelige patienter formentlig lettere kunne behandles livslangt med denosumab hos egen læge/på plejehjemmet, mens yngre patienter, der ikke tåler peroral bisfosfonat fint ville kunne møde op til zoledronat infusion x 3 på sygehuset og derefter måske pausere behandlingen. Vi foreslår derfor at lægge op til en mere individualiseret tilgang til behandlingsvalg ved at sidestille de to behandlinger.

s. 22, første afsnit: I forhold til de absolutte reduktioner i fraktur risiko så bør det nævnes om det er data fra FRAME studiet: Romo efterfulgt af denosumab i forhold til placebo efterfulgt af denosumab i en relativ lav risiko population (nødvendig for at kunne anvende placebo) eller det data fra ARCH studiet: Romo efterfulgt af alendronat i forhold til alendronat i 2 år.

s.22 nederste boks: Det internationalt accepterede definition af behandlingssvigt hos en patient, der har været i behandling med antiresorptivt lægemiddel med god complians i min. 12 måneder:
2 eller flere frakturer
Signifikant fald i BMD på DXA
Ikke supprimerede knoglemarkører.

s. 23, afsnit 6: Det kan måske være lidt forvirrende at der i denne vejledning, målrettet postmenopausale kvinder og mænd > 60 år også findes bemærkninger vedr. patient grupper, der falder uden for denne vejledning? Hvis man ønsker at give denne vejledning kan det overvejes at gøre det i et samlet afsnit i stedet for rundt omkring, hvor man måske ikke så let får øje på det i en travl hverdag?

10. Varighed af behandling

s. 24, første afsnit: Det er ikke korrekt at bisfosfonat er mest effektiv de første 5 år. Den frakturforebyggende effekt ser ud til at være konstant så længe patienten er i behandling. BMD stiger primært (og mest) i de første 3-5 år hvorefter BMD er stabil, foreneligt med bisfosfonaternes virkningsmekanisme.

s. 24: I forhold til pause med bisfosfonat kan vælges forskellige strategier. Pausen monitoreres med DXA og knoglemarkører og behandlingen genoptages når der enten ses et signifikant fald i BMD eller når knoglemarkører ikke

længere er supprimerede. Hvis pausen monitoreres med DXA anbefales første DXA efter 1-2 år og derefter efter en individuel vurdering baseret på T-score og evt. begyndende ændringer i BMD. Hvis pausen monitoreres med knoglemarkører måles disse årligt. Behandlingen genoptages, hvis knoglemarkørerne stiger mere end 30% fra starten af behandlingspausen eller til over det præmenopausale mean, såfremt de under behandlingen har ligget under denne værdi.

En anden strategi kan være at holde 2 års pause uden monitorering og derefter genoptage behandlingen. Efter 2 års pause er risikoen for AFF og ONJ tilbage på niveau for en ubehandlet patient.

s. 24: Peroral bisfosfonat boks.

Foreslår at ændre første sætning til: Behandlingsvarighed vurderes individuelt, men er minimum 5 år.

Overvej at tilføje at bisfosfonat ikke pauseres hos patienter i pågående prednisolon behandling.

s. 24: Som udkastet ligger mhp ophør af denosumab og start af bisfosfonat kan det udsætte patienterne for en ikke ubetydelig fare for rebound knogletab og frakturer. I forhold til ophør med denosumab kan efterfølgende behandling med alendronat således kun forsøges hos patienter, der har fået denosumab i op til 2,5 år. Effekt af alendronat bør kontrolleres med knoglemarkører. Ved længere tids behandling har pt. brug for 1 men oftest flere infusioner af zoledronat for at kontrollere knoglenedbrydningen og henvises til osteoporose/endokrinologisk afdeling mhp dette.

12. Smertebehandling

s. 25: Vertebrale frakturer vil ofte være ledsaget af smerter i op til 6 måneder, i nogle tilfælde op til 12 måneder.

Bilag 1: Rutiner i praksis

s. 29: Fald. Det foreslås at tilføje at henvisning til faldudredning kan overvejes ved gentagne fald eller høj risiko.

Skema 1: Organisering i praksis ved behandling med peroral bisfosfonat

Det kan måske tydeliggøres i selve skemaet at ikke alle patienter har brug for årskontrol, ved at skrive evt. årsstatus.

Afsluttet behandling: Jvf overfor, så skal patienter, der pauserer behandling monitoreres tættere end efter 3-5 år.

s. 35+36: Efter 5 år: Som anført ovenfor kan patienter ikke uden monitorering pausere peroral bisfosfonat i 5 år.

s. 41: Tabel 1:

Der er dokumentation for effekt af denosumab ved prednisolon induceret osteoporose. Der er ligeledes dokumentation for at romosozumab forebygge hoftefraktur.