

www.dkms.dk



Vejledning til udredning og behandling af **Osteoporose**

Dansk Knoglemedicinsk Selskab 2009

Indholdsfortegnelse

1. Definition	4	10.4. Osteoporose hos mænd	19
2. Ætiologi og patofysiologi	4	10.5. Monitorering af behandlingseffekt	19
2.1. Knoglevævets omsætning	4	10.6. Behandlingsvigt	19
2.2. Knoglestyrke	4	10.7. Behandlingsvarighed/ændret behandlingsregime ved høj alder	19
2.3. Molekylærbiologiske mekanismer	4	10.8. Komplians	20
3. Typer af osteoporose	5	11. Glukokortikoidinduceret osteoporose	21
3.1. Primær osteoporose	5	11.1. Effekter på BMD	21
3.2. Sekundær osteoporose	5	11.2. Frakturrisiko	21
4. Epidemiologi	6	11.3. Frakturprofylakse ved behandling med systemisk steroid	21
4.1. Risikofaktorer	6	12. Smertebehandling	22
5. Undersøgelsesmetoder	7	12.1. Farmakologisk smertebehandling	22
5.1. Osteodensitometri (DXA-scanning)	7	12.2. Fysioterapi	23
5.2. Røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis ...	8	12.3. Korsetbehandling	23
5.3. Andre undersøgelsesmetoder	9	12.4. Smerteklinik	23
6. Praktisk diagnostik	9	12.5. Perkutan vertebroplastik (PV) og kyphoplastik (PK)	23
6.1. Anamnese og objektiv undersøgelse	9	13. Odontologi og osteoporose	23
6.2. Indikation for DXA-scanning	9	14. Sociale støtteordninger	24
6.3. Blodprøver	10	14.1. Medicintilskud	24
6.4. Undersøgelse af columna thoracolumbalis og bækken	10	14.2. Hjælpe midler	24
6.5. Yderligere udredning	10	14.3. Genoptræning	24
7. Osteoporosebehandling	10	14.4. Revalidering/fleksjob	24
8. Non-farmakologisk frakturprofylakse	11	14.5. Rekreationsophold	24
8.1. Kalcium og D-vitamin	11	15. Organisation af indsatsen	24
8.2. Fald og faldforebyggelse	11	15.1. Opsporing af personer med risikofaktorer for udvikling af osteoporose	24
8.3. Immobilisation vs. fysisk aktivitet	12	15.2. Organisering af specialistfunktion	24
8.4. Hoftebeskyttere	12	15.3. Tilskudsregler	24
8.5. Øvrig livsstilsintervention	12	15.4. Patientmedinddragelse	24
9. Farmakologisk behandling	13	16. Osteoporoseforeningen	25
9.1. Bisfosfonater	13		
9.2. Selektiv Estrogen Receptor Modulerende stoffer (SERM)	14		
9.3. Strontiumranelat	14		
9.4. Parathyreoideahormon/analoger	15		
9.5. Andre midler mod osteoporose	16		
10. Behandlingsvejledning	17		
10.1. Frakturpatienter	18		
10.2. Postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med risikofaktorer - men uden lavenergifraktur	18		
10.3. Osteopeni	19		

Forord

Vejledning til udredning og behandling af osteoporose er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Arbejdsgruppen har sammen med adskillige ad hoc-tilknyttede forfattere udarbejdet en række baggrundsartikler inden for emnerne: ætiologi, patologi, undersøgelsesmetoder, diagnostik og behandling af osteoporose. Disse baggrundsartikler er tilgængelige på Dansk Knoglemedicinsk Selskabs hjemmeside (www.dkms.dk) og vil løbende blive opdateret. På baggrund af disse artikler har arbejdsgruppen i fællesskab udarbejdet vejledningen. Vejledningen er udformet som en oversigtsartikel om den aktuelle viden om osteoporose, kombineret med en praktisk vejledning i diagnostik og behandling af osteoporose.

Vejledningen har været i høring hos relevante specialselskaber og myndigheder. Dansk Knoglemedicinsk Selskab takker for de kommentarer og forslag til forbedringer, vi har modtaget i forbindelse med denne høring. Vi har brugt disse konstruktivt i færdiggørelsen af vejledningen.

Lars Rejnmark

Bo Abrahamsen

Charlotte Ejersted

Lars Hyldestrup

Jens-Erik Beck Jensen

Ole Rintek Madsen

Leif Mosekilde

Peter Schwarz

Peter Vestergaard

Bente Langdahl

Formål

Mulighederne for diagnostik og behandling af osteoporose er blevet væsentlig forbedrede over de seneste 10-15 år. Der er gode muligheder for diagnostik af osteoporose ved hjælp af DXA-undersøgelser af personer med risikofaktorer for fraktur i det meste af Danmark. Der er registreret 10 forskellige medicinske behandlinger af osteoporose i Danmark, og dermed er der gode muligheder for at skræddersy behandlingen til den enkelte patient. Den største evidens ligger forsat inden for behandling af postmenopausal osteoporose, men nyere studier har også dokumenteret effektive behandlinger af mandlig og steroidinduceret osteoporose samt osteoporose hos ældre over 80 år.

Det er nu 8 år siden, Dansk Knoglemedicinsk Selskab udgav klaringsrapporten »Osteoporose«, og på grund af den store udvikling inden for området har selskabet fundet det naturligt at udgive en ny »Vejledning til udredning og behandling af osteoporose«. Det er Dansk Knoglemedicinsk Selskabs

ønske, at vi med denne vejledning kan anspore til en mere aktiv indsats overfor særligt de patienter, der har stor risiko for nye frakturer. Det drejer sig primært om to store grupper af patienter. Patienter med tidligere lavenergifrakturer, herunder særligt hoftenærer frakturer og frakturer af columna, og patienter i længere varende glukokortikoidbehandling. For begge grupper gælder, at der er medicinske behandlinger, der kan halvere patienternes risiko for osteoporotiske frakturer. Vi ønsker også at tilskynde til folkeoplysningskampagner om osteoporose, da vi tror, at en øget viden om osteoporose hos befolkningen kan medvirke til, at flere af den ca. ½ million danskere, der lider af osteoporose, bliver diagnosticeret og i relevant omfang tilbydes behandling, end tilfældet er i dag.

Evidensniveau og anbefalingernes tyngde

I udarbejdelsen af vejledningen har DKMS vægtet grundlaget for anbefalingerne ud fra litteraturen på baggrund af det scoringssystem som er udarbejdet ved Oxford Centre for Evidence-based Medicin [1]. Hvor det har været muligt, bygger evidensvurdering på systematiske metaanalyser. Såfremt der ikke foreligger systematiske metaanalyser, er evidensgradueret sket ud fra de enkeltstående undersøgelser. Der er ikke medtaget resultater fra subanalyser af randomiserede klinisk forsøg (RCT), hvis der i randomiseringen ikke er stratificeret for den population som indgår i subanalysen. Evidensniveauet bag anbefalingerne er således gradueret fra niveau I til IV:

- Evidensniveau I: Metaanalyse/systematisk oversigt over randomiserede forsøg eller randomiserede kliniske forsøg.
- Evidensniveau II: Kontrolleret, ikke-randomiseret forsøg. Kohorteundersøgelse. Diagnostisk test.
- Evidensniveau III: Case-kontrol-undersøgelse. Deskriptiv undersøgelse.
- Evidensniveau IV: Mindre serie. Kasuistik. Traditionel lærebog. Traditionel oversigtsartikel. Ekspertvurdering.

Dokumentation

Denne vejledning er kortfattet. Hvis man ønsker en mere omfattende gennemgang af vejledningens enkelte punkter, henvises til en række baggrundsartikler, som behandler alle emner langt mere detaljeret, end det har været muligt i denne vejledning. Ligeledes kan dokumentationen for de anbefalinger vedr. udredning og behandling, som anføres i vejledningens sidste del, findes i disse baggrundsartikler. Baggrundsartiklerne findes på Dansk Knoglemedicinsk Selskabs hjemmeside: www.dkms.dk

1. Definition

Osteoporose kan defineres konceptionelt som:

»En systemisk skeletal sygdom karakteriseret ved lav knoglemasse og mikroarkitektoniske forandringer medførende øget fragilitet (skørhed) og som følge heraf en øget tendens til frakturer« [2].

I daglig klinik er det vanskeligt at måle de strukturelle ændringer, og den øgede frakturrisiko kan ikke verificeres hos den enkelte, før frakturen er opstået.

I praksis diagnosticeres osteoporose, hvis der opstår en lavenergifrakstur (dvs. ved daglig belastning og fald på samme niveau) af columna eller hofte. Lavenergifrakturen på andre steder kan meget vel også være et tegn på osteoporose og bør føre til udredning herfor [3].

For at kunne stille diagnosen osteoporose før den første fraktur indtræder, har en arbejdsgruppe under WHO uden, defineret osteoporose hos voksne individer ved:

En knogledensitet (BMD) 2,5 SD eller mere under middelværdien for unge raske individer (T-score $\leq -2,5$) i ryg eller hofte [4].

En arbejdsgruppe under WHO er ved at udarbejde et forslag til en ændret definition af osteoporose. Denne definition skal tage udgangspunkt i den absolutte fraktur risiko hos den enkelte bedømt ud fra knoglemineralindhold og risikofaktorer. Det er endnu uafklaret, hvorvidt den nye frakturalgoritme kan appliceres på danske forhold.

Faktaboks 1. Definition af osteoporose hos voksne.

- T-score $\leq -2,5$: i columna eller hofte, målt ved DXA-scanning
eller
- Lavenergifrakstur: i columna eller hofte*

*) Andre lavenergifrakturen er ofte også et udtryk for osteoporose og bør føre til udredning herfor, inkl. frakturer i distale underarm, proximale overarm, bækken og ankelregionen.

2. Ætiologi og patofysiologi

Osteoporose er i de fleste tilfælde multifaktoriel betinget, hvor samspillet mellem arv og miljø har ført til en mindsket knoglestyrke.

2.1. Knoglevævets omsætning

Knoglevævet gennemgår fortløbende en fornyelsesproces, hvor gammelt knoglevæv erstattes af nyt. Fornyelsesprocessen foregår ved, at et område på knogleoverfladen resorberes af osteoklaster hvorefter knoglevævet gendannes af osteoblaster. Den samlede proces betegnes som en *remodelleringscyklus*. Denne er tidsmæssigt og rumligt koblet således, at knogleformation altid forudgås af knogleresorption. Den hyppighed hvormed der initieres nye områder som undergår remodelling, betegnes *aktiveringsfrekvensen*.

Remodelleringsrummet er en samlet betegnelse for den mængde af knoglevæv, som på et givet tidspunkt gennemgår en fornyelsesproces, dvs. knoglen er resorberet men endnu ikke gendannet. På et givet tidspunkt er 4-10% af den samlede knoglemasse ved at blive fornyet. Hvis aktiveringsfrekvensen stiger vil størrelsen af remodelleringsrummet øges, hvorved der opstår et *reversibelt* knogletab. Knogleremodelleringen kan endvidere føre til et *irreversibelt* knogletab som følge af enten en negativ remodelleringsbalance eller trabekulære perforationer.

Den maksimale knoglemasse (Peak Bone Mass, PBM) opnås i 20-30-årsalderen, hvorefter der sker et kontinuerligt knogletab resten af livet. Størrelsen af PBM er af betydning for den senere risiko for at udvikle osteoporose. Således kan ca. 50% af variationen i BMD hos ældre tilskrives variation i PBM [5, 6]. Både PBM og det efterfølgende aldersbetingede knogletab er betinget af såvel genetiske som miljømæssige faktorer. Genetiske faktorer er af relativ størst betydning (50-80%) for den interindividuelle forskel i PBM, mens miljømæssige faktorer har relativ størst betydning for det aldersbetingede knogletab [7].

2.2. Knoglestyrke

Knoglemassen er den væsentligste prædikator af knoglernes brudstyrke [8, 9]. Således kan ca. 80% af en knogles brudstyrke direkte relateres til BMD, mens den resterende del kan forklares ud fra knoglevævets elasticitet, som afhænger af knoglevævets grundsubstans samt knoglevævets tredimensionale struktur, herunder knoglernes geometri.

2.3. Molekylærbiologiske mekanismer

I løbet af de seneste år er der gjort store fremskridt inden for den molekylærbiologiske forskning, hvilket bl.a. har ført til en uddybet forståelse af den parakrine regulering af knogleomsætningen. Særligt har opdagelsen af RANK-RANKL-OPG- og Wnt signaling-systemerne ført til en bedre forståelse af interaktionen mellem knogleceller. Det er sandsynligt, at der inden for en overskuelig årrække vil blive markedsført nye lægemidler, der tager udgangspunkt i disse signalsystemer [10].

3. Typer af osteoporose

Ætiologisk opdeles osteoporose traditionelt i primær (idiopatisk) og sekundær osteoporose, hvor der ved den sekundære osteoporose kan identificeres en *anden* sygdom eller farmakologisk behandling som med stor sandsynlighed har været medvirkende til at en patient har udviklet osteoporose.

Faktaboks 2. Typer af osteoporose.

Primær (idiopatisk) osteoporose

- Postmenopausal osteoporose
- Senil osteoporose
- Sjældne former:
 - Juvenil- og adult-idiopatisk osteoporose
 - Graviditetsrelateret osteoporose

Sekundær osteoporose

3.1. Primær osteoporose

Lang hovedparten af tilfældene med osteoporose er uden nogen klar identificerbar årsag og klassificeres derfor som primær (idiopatisk) osteoporose. De fleste tilfælde af primær osteoporose optræder enten hos kvinder efter menopause (postmenopausal osteoporose) eller hos ældre mænd og kvinder (senil osteoporose). Til primær osteoporose hører også en række mere sjældne tilstande af ukendt ætologi: juvenil- og adult-idiopatisk samt graviditetsrelateret osteoporose.

Senil osteoporose

Efter opnåelse af PBM er der balance i knogleremodelleringen de efterfølgende ca. 10 år, dvs. at der ved knogleformationen gendannes samme mængde knogle, som der er fjernet ved knogleresorptionen. Herefter bliver balancen hos både mænd og kvinder negativ, hvor knogleresorptionen overstiger formationen. Tillige stiger plasmakoncentrationen af parathyreoideahormon (PTH) med alderen, hvorved aktiveringsfrekvensen øges. Årsagen er en med alderen mindsket intestinal kalciumabsorption i kombination med et øget renalt kalciumtab og en mindsket kutan vitamin-D-syntese. Som følge heraf opstår der et aldersbetinget irreversibelt knogletab, som udgør 0,5-1% af PBM per år [11]. Hos mænd er konsekvenserne af det aldersbetingede knogletab mindre udtalt end hos kvinder, da PBM hos mænd i gennemsnit er ca. 25% højere end hos kvinder. Tillige har mænd - i modsætning til postmenopausale kvinder - ikke et abrupt bortfald af den endogene kønshormonsyntese, hvorfor midaldrende mænd ikke gennemgår et accelereret knogletab i lighed med det, der ses hos perimenopausale kvinder.

Postmenopausal osteoporose

Østrogen hæmmer bl.a. rekrutteringen og aktiviteten af osteoklaster. Ved menopause fører østrogenbortfaldet til en øget knogleomsætning (aktiveringsfrekvens) og en øget osteoklastisk resorptionsdybde, hvilket resulterer i et accelereret knog-

letab. Knogletabet er størst i årene umiddelbart postmenopausal (2-6% pr. år i columna). Det postmenopausale knogletab udgør ca. 50% af det samlede knogletab efter 30-års-alderen. Nogle år efter menopause vender knogletabet tilbage til et niveau på 0,5-1% pr. år [11].

3.2. Sekundær osteoporose

Ved sekundær osteoporose er der en kendt årsag til, at sygdommen er opstået [12, 13]. Hos kvinder med osteoporose kan ca. 1/3 af tilfældene - og hos mænd med osteoporose kan ca. 2/3 af tilfældene - tilskrives sekundær osteoporose [13]. En oversigt over sygdomme, som er associeret med en øget forekomst af osteoporose og frakturer, kan findes på selskabets hjemmeside (www.dkms.dk).

En lang række ydre og indre faktorer er af patogenetisk betydning for udviklingen af sekundær osteoporose, herunder:

Ydre faktorer:

- *Ændret belastning:* Nedsat belastning som f.eks. immobilisation fører til tab af knoglemineral. Det er altovervejende neurologiske sygdomme, såsom apoplexia cerebri, rygmærvsskade, muskelsvind, dissemineret sklerose, der her spiller en rolle.
- *Fejlnæring:* Mangel på indtag af vigtige næringsstoffer. Især kalcium og D-vitamin er af betydning. Udtalt mangel ses ved f.eks. nedsat fødeindtag som ved anorexia nervosa.
- *Påvirkning af farmaka og toksiner:* Tobaksrøg, større mængder alkohol og visse medikamina, herunder især glukokortikoider er af betydning.

Indre faktorer:

- *Malabsorption:* Manglende absorption af næringsstoffer, som det ses ved ventrikelresektioner og gastrointestinale lidelser.
- *Ændret hormon- eller cytokinniveau:* Knoglevævet påvirkes ved en række sygdomme med ændret endogen hormonsyntese (f.eks. Mb. Cushing) eller ændret cytokinniveau (f.eks. rheumatoid arthritis).

Ofte er der tale om kombinationer af faktorer. F.eks. er der ved rheumatoid arthritis en øget produktion af inflammatoriske cytokiner, der kan nedsætte BMD. Samtidig er der smerter, der kan føre til immobilisation og dermed et øget tab af knoglemineral. Tillige behandles patienter med rheumatoid arthritis ofte med glukokortikoider, der yderligere kan øge tabet af knoglemineral.

Lægemidler med sekundære effekter på knoglevævet

Foruden glukokortikoider (Afsnit 11) har en række andre lægemidler sideeffekter, som påvirker skelettet. F.eks. fører medikamentelt induceret hypogonadisme hos både mænd og kvinder til osteoporose. Som følge heraf kan f.eks. kvinder i

behandling med aromatasehæmmere opnå enkelttilskud til osteoporosebehandling ved T-score $\leq -2,5$.

Epidemiologiske studier har vist, at behandling med nogle typer af lægemidler øger, mens andre midler mindsker frakturrisikoen – en oversigt over sådan lægemidler er at finde på selskabets hjemmeside (www.dkms.dk). Ved valg mellem i øvrigt *ligeværdige* lægemidler bør der ordineres et middel, som ikke er associeret med en øget risiko for fraktur. Yderligere undersøgelser er påkrævet, før det kan afgøres, om behandling med de lægemidler, som er associeret med en øget frakturrisiko, skal betragtes som en risikofaktor for osteoporose – og dermed indicere egentlig udredning og evt. behandling for osteoporose [14].

4. Epidemiologi

Bedømt ud fra WHO's definition af osteoporose (T-score $\leq -2,5$) har 500.000-600.000 danskere ældre end 50 år osteoporose. Forekomsten af knoglebrud er stærkt afhængig af køn og alder og stiger skarpt efter 50-60-års-alderen. De tre hyppigste osteoporoserelaterede frakturer har forskellig alderskorrigeret incidens, således at de håndledsnære frakturer tiltager markant fra ca. 55-års-alderen, rygsammenfaldene fra 65-års-alderen og de hoftenære frakturer fra 75-års-alderen. Til de osteoporotiske frakturer bør også regnes lavenergifrakturer i proksimale humerus, pelvis og ankelregionen og formentlig brud på patella, distale olecranon og distale humerus [3].

I Danmark er der årligt omkring 10.000 hoftenære frakturer, 7.000 frakturer i distale underarm og 2.000 kompressionsfrakturer i ryggen, som kan tilskrives osteoporose [15]. Antallet af kompressionsfrakturer i columna er formentligt betydeligt større, da en andel af dem medfører få, slet ingen eller så ukarakteristiske symptomer, at de forbliver udiagnostiserede [16].

Antallet af danskere over 60 år vil stige med 50% over de næste 25 år. Ved en uændret indsats på osteoporoseområdet vil det betyde en stigning på 85% i antallet af hoftebrud.

I takt med at der over de seneste år er udviklet lægemidler til behandling af osteoporose, er fokus på sygdommen øget. Imidlertid er osteoporose fortsat en både overset og underbehandlet sygdom [15]. Tal fra Lægemiddelstyrelsen viser, at i 2006 var der blot ca. 66.000 personer, som indløste én recept på et af de lægemidler, som anvendes til behandling af osteoporose.

Faktaboks 3. Konsekvenser af knoglebrud.

- En fraktur er uanset dens lokalisation forbundet med en betydelig morbiditet.
- Frakturer i proksimale femur samt columna er tillige forbundet med en øget mortalitet.
- Efter en lavenergifraktur er risikoen for yderligere frakturer øget med en faktor 2-3.
- Kompressionsfrakturer i columna kan føre til svært traktable akutte smerter som efterfølges af kroniske smerter.
 - Men ca. 50% af frakturerne giver ikke karakteristiske kliniske symptomer.
 - Asymptomatiske kompressionsfrakturer øger risikoen for yderligere frakturer i lige så stort omfang som smertefulde frakturer.

4.1. Risikofaktorer

En lang række forhold er vist at øge risikoen for osteoporose. Tabel 1 viser en liste med de risikofaktorer, som jf. Lægemiddelstyrelsens regler berettiger til enkelttilskud til behandling med lægemidler mod osteoporose. De fleste af risikofaktorerne øger risikoen for fraktur ved at mindske knoglemassen. Tillige er det for flere af risikofaktorerne vist, at de – efter korrektion for evt. effekter på BMD – i sig selv øger risikoen for fraktur. Det gælder bl.a. risikofaktorer som arvelig disposition,

høj alder, tidligere lavenergifrakstur, abnorm tidlig menopause (< 45 år), rygning, alkoholoverforbrug og øget faldtendens [17-22].

Tabel 1. Risikofaktorer for fraktur. Hvis der tillige med én eller flere risikofaktorer foreligger en T-score $\leq -2,5$, anbefales det, at der iværksættes behandling med anti-resorptive lægemidler.

- Arvelig disposition i lige linje for osteoporose
- Alder over 80 år
- Kvinder med lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m²)
- Tidligere lavenergifrakstur
- Osteogenesis imperfecta
- Abnormt tidlig menopause (< 45 år)
- Systemisk glukokortikoidbehandling (se Afsnit 11)
- Rygning
- Stort alkoholforbrug
- Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens
- Sygdomme associeret med osteoporose*, herunder:
 - Anorexia nervosa
 - Malabsorption (herunder tidl. gastrektomi)
 - Primær hyperparathyreoidisme
 - Hyperthyreoidisme
 - Organtransplantation
 - Kronisk nyreinsufficiens
 - Langvarig immobilisation
 - Mb. Cushing
 - Mastocytose
 - Rheumatoid artrit
 - Myelomatose
 - Mb. Bechterew
 - Behandling med aromatasehæmmere

Yderligere forhold som kan begrunde iværksættelse af behandling

Der kan opnås enkelttilskud til anti-resorptiv behandling ved T-score < -4 (selvom der ikke foreligger andre risikofaktorer)

*) En lang række andre sygdomme er associeret med en øget risiko for at udvikle osteoporose og pådrage sig fraktur – en oversigt over disse sygdomme kan ses på selskabets hjemmeside (www.dkms.dk). Det anbefales, at behandlende læge vurderer, om patienter med sådan sygdomme bør udredes med en DXA-scanning, og om der efter en konkret risikovurdering evt. skal iværksættes anti-resorptiv behandling. I så fald anbefales det at forsøge at opnå enkelttilskud til behandlingen via en konkret begrundet ansøgning til Lægemedelstyrelsen.

5. Undersøgelsesmetoder

Dual X-ray Absorptiometry (DXA)-scanning og røntgen af columna thoracolumbalis regnes for guldstandarder ved undersøgelse for osteoporose. Blodprøver anvendes differentialediagnostisk mhp. udredning af sekundære årsager til osteoporose (Afsnit 3.1).

5.1. Osteodensitometri (DXA-scanning)

Ved en DXA-scanning måles, i hvor stort omfang røntgenstråler afsvækkes under deres passage gennem knoglevævet, hvorved knoglens mineraltæthed (Bone Mineral Density, gram/cm² BMD), kan estimeres.

T-score

Måleresultatet anføres som en T-score, der angiver, hvor mange standarddeviationsenheder (SD) BMD-målingen afviger fra middelværdien hos yngre normalpersoner (peak bone mass) af samme køn.

$$T\text{-score} = \frac{(BMD_{\text{aktuel måling}} - BMD_{\text{peak bone mass}})}{SD_{\text{BMD}}}$$

I henhold til WHO's definition er en T-score $\leq -2,5$ diagnostisk for osteoporose hos postmenopausale kvinder. En tilsvarende tærskelværdi kan anvendes for mænd ældre end 50 år (Tabel 2).

Tabel 2. Tolkning af T-score i ryg eller hofte baseret på måling af BMD ved DXA-scanning.

T-score > -1	Normal
T-score mellem -1 og -2,5	Osteopeni
T-score $\leq -2,5$	Osteoporose*

*) Bemærk at én patient med lavenergifrakstur i ryg eller proksimale femur per definition har osteoporose uanset resultatet af DXA-scanningen (jf. Afsnit 1).

Valg af målested

I klinisk sammenhæng anbefales det at anvende BMD-målinger i columna lumbalis og proksimale femur til diagnostik af osteoporose og til kontrol af behandlingseffekt.

- I columna beregnes T-score ud fra det gennemsnitlige BMD i lændehvirvlerne.
- I proksimale femur anbefales det at T-score beregnes ud fra BMD-målinger i områderne »total hip« eller alternativt »femoral neck«.

T-score som prædikator for frakturrisiko

BMD er en væsentlig determinant for knoglernes brudstyrke. For hver gang BMD mindskes med 1 SD (sv.t. 1 T-score), øges risikoen for fraktur med en faktor 2,3-2,6 på det sted, hvor scanningen er udført (dvs. i ryg eller hofteregionen) og med ca. en faktor 1,5 på andre steder i skelettet [23].

Fejlkilder ved DXA-scanning

For at minimere mulige fejlkilder bør DXA-scanninger kun udføres af veluddannet personale. Mulige fejlkilder omfatter:

- *Forkert lejring af patienten under scanningen:* Kan føre til fejlagtige resultater.
- *Falsk forhøjede BMD-værdier:* Forekommer ved metalimplantater, kalcifikationer i aorta eller degenerative ryglidelser, herunder spondylartrose, osteofytdannelser, skoliose og vertebrale frakturer [24]. Ved mistanke om patologiske processer i ryggen bør der foretages en regelret røntgenundersøgelse eller MR-scanning.
- *Forkert referencepopulation:* Ved beregning af T-score er det af stor betydning, at der anvendes en referencepopulation, som er repræsentativ for pågældende patient.

Gentagne DXA-scanninger

For at undgå akkuratsefejl er det vigtigt at gentagne scanninger om muligt udføres på den samme scanner. Et resultat fra én scanner kan ikke umiddelbart sammenlignes med resultatet fra en anden scanner.

- *Least significant change (LSC):* For at en ændring i BMD kan anses for at være af signifikant betydning, skal den være på ca. 3% i columna lumbalis, på ca. 5% i »total hip« og på ca. 7% i »femoral neck«.
- *Tidsinterval mellem gentagne scanninger:* Da knoglevævet omsættes relativt langsomt, bør en DXA-scanning – i de fleste tilfælde – først gentages efter 2-3 år, for at man med rimelighed kan forvente, at der evt. er opstået signifikante ændringer [25]. I nogle situationer kan tidsintervallet mellem 2 scanninger øges yderligere (Tabel 3). Dog kan der være grund til at fremskynde en kontrolscanning, hvis der fremkommer nye risikofaktorer. Patienter i systemisk behandling med glukokortikoid bør evt. kontrolleres hyppigere afhængig af individuel vurdering.

Tabel 3. Anbefalet tidsinterval inden gentagelse af DXA-scanninger hos patienter med en konstant risikoprofil. Hvis der fremkommer nye risikofaktorer, kan det overvejes at fremskynde kontrolscanningen.

Resultat af DXA-scanning	Tidsinterval mellem scanninger
T-score > -1,0	
Alder > 75 år	> 10 år
Alder < 75 år	5 år
T-score mellem -1,0 og -2,0	
Mænd	5 år
Kvinder med menopausealder > 5 år	5 år
Kvinder med menopausealder < 5 år	2-3 år
T-score < -2,0	2-3 år

Strålebelastning

Strålebelastningen ved en DXA-scanning er beskedent. Ved en DXA-scanning af lændecolumna og hofteregionen er den samlede stråledosis typisk betydeligt mindre end ved en røntgenundersøgelse af thorax [26].

5.2. Røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis

Visualisering af hvirvelcorpora er ofte indiceret ved udredning for osteoporose mhp. diagnostik af kompressionsfrakturer (Tabel 4) [27]. En røntgenundersøgelse kan tillige afklare, om der er spondylose eller fokale forandringer i knoglevævet. Ved mistanke om metastaser, spinal stenose mv. anbefales det dog at udføre en MR-scanning. Pga. strålebelastningen bør en røntgenundersøgelse af columna ikke gentages med et fast tidsinterval (som det er tilfældet for DXA-scanninger). Et nyt røntgenbillede er kun indiceret i de tilfælde, hvor en mulig nytillkommen ændring må formodes at have terapeutiske konsekvenser.

Tabel 4. Indikation for røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis mhp. diagnostik af kompressionsfraktur.*

Anamnestic	Rygsmarter forenelige med mulig kompressionsfraktur
Antropometri	Dokumenteret højdereduktion på > 2 cm Anamnestic højdereduktion på > 4 cm siden ungdomsårene Thorakal kyfose
Perifer fraktur	Costa-crista-afstand < 2 fingersbredder Postmenopausale kvinder og mænd ældre end 50 år med en hoftenær lavenergifraktur
DXA-scanning	Stor variation i BMD (>1 SD) imellem de enkelte lændehvirvler ved DXA-scanning

* Ved differentialdiagnostisk mistanke om anden patologi (metastaser, spinalstenose mv.) tilrådes det at henvise til MR-scanning.

Vertebral Fracture Assessment (VFA)

VFA er en DXA-baseret teknik, hvor der måles lateralt over columna, hvorved der fremkommer et billede svarende til et lateralt røntgenbillede af columna thoracolumbalis. Ved VFA er det muligt at måle højden af hvirvlerne og dermed estimere, om der er kompressioner af hvirvlerne. Billedkvaliteten er ikke på højde med et røntgenbillede, men fordelene er, at undersøgelsen kan foretages samtidigt med DXA-scanningen tillige med, at stråledosis (0,003 mSv) er langt mindre end svarende til et traditionelt røntgenbillede (0,600 mSv). Oplagte sammenfald kan umiddelbart diagnosticeres, og et røntgenbillede spares. I tvivltilfælde må der suppleres med et regulært røntgenbillede.

Beskrivelse af kompressionsfrakturer

Ved tegn på hvirvelkompression bør graden af sammenfaldet kvantiteres. Ved kileformede sammenfald anføres den pro-

6. Praktisk diagnostik

centvise mindskning af den anteriore hvirvelhøjde i forhold til posteriore højde. Ved en bikonkav fraktur eller hvis en hvirvel er komprimeret både anteriort og posteriort, bør graden af sammenfald anføres i procent af en ovenfor eller underliggende normal nabohvirvel. Det gælder for alle typer af sammenfald, at højdereduktionen skal være mindst 20% for at være diagnostisk for en fraktur. For at opnå tilskud til knogleanabol behandling skal sammenfaldet være på mindst 25% (Afsnit 9.4)

Halisterese

Halisterese er et udtryk for svind af kalcium i knoglerne (en tynd knoglestruktur) og er ofte et udtryk for osteoporose. Patienter med halisterese bør derfor udredes for osteoporose med en DXA-scanning (Evidensniveau IV). Fravær af halisterese udelukker dog ikke, at en patient har osteoporose. Der kan foreligge et tab af knoglemineral på op mod 30%, uden at det med sikkerhed lader sig detektere på en konventionel røntgenoptagelse.

5.3. Andre undersøgelsesmetoder

I forskningsmæssig sammenhæng anvendes en lang række supplerende metoder, herunder biokemiske knoglemarkører, DXA-scanning af andre regioner end ryg og proksimale femur (f.eks. distale underarm eller »whole body«), kvantitativ ultralydscanning af calcaneus, bestemmelse af hoftegeometri, kvantitativ CT-scanning (QCT), digital røntgenradiogrammetri (DXR), mv. Undersøgelsernes evne til at prædiktere risiko for fraktur og behandlingsrespons er kun dokumenteret i begrænset omfang. Det kan derfor ikke anbefales at anvende metoderne i daglig rutine.

En mistanke om tilstedeværelse af osteoporose afklares ud fra patientens anamnese og en objektiv undersøgelse. En patient med en lavenergifraktur af columna eller hofte har definitivt osteoporose og bør udredes nærmere som anført nedenfor. Patienter med lavenergifrakturet på andre lokalisationer typisk for osteoporose eller uden frakturanamnese men med risikofaktorer for fraktur (Tabel 1) bør udredes på lignende vis. Primært foretages en DXA-scanning, som, hvis denne viser osteoporose, suppleres med blodprøver, og i udvalgte tilfælde med røntgen/VFA med henblik på at afsløre evt. kompressionsfrakturer i columna.

6.1. Anamnese og objektiv undersøgelse

Tilstedeværelse af risikofaktorer afklares ud fra patientens anamnese og en objektiv undersøgelse (Tabel 5). I den objektive undersøgelse vægtes særligt patientens motoriske funktion (faldtendens?), og hvorvidt der er forandringer i ryggen, som kan være forenelige med kompressionsfrakturer (kyfose, costa-crista-afstand < 2 fingersbredder, dokumenteret højdereduktion på mere end 2 cm mv.). Tillige er det vigtigt at afklare, hvorvidt der kan foreligge sekundære årsager til osteoporose, herunder i særdeleshed malign sygdom.

Tabel 5. Forhold som bør afdækkes gennem anamnese og objektiv undersøgelse af patienter med mulig osteoporose^a. Hvis der kan svares ja til et eller flere af spørgsmålene, bør patienter henvises til en DXA-scanning.

Alder	> 80 år?
Arvelig disposition	Osteoporose hos slægtninge i lige linie med patienten?
Tidligere fraktur	Lavenergifraktur? (Lokalisation?)
Livsstil	Rygning? Stort alkoholforbrug?
Motorisk	Faldtendens? Immobilisation?
Ryganamnese ^b	Nytilkommende rygsmerter forenelige med en kompressionsfraktur? Højdereduktion? Thorakal kyfose?
Medicin Sygdom	Systemisk glukokortikoidbehandling? Tilstedeværelse af sygdom som øger risikoen for osteoporose? (Tabel 1)
Kvinder	Tidlig menopause (< 45 år)? BMI < 19 kg/m ² ?

a) Anamnesen bør tillige suppleres med oplysninger om indtag af mælkeprodukter og kosttilskud med kalk og D-vitamin – m.h.p. non-farmakologisk livsstilsintervention (se Afsnit 8).

b) Ved symptomer fra ryggen bør der primært undersøges for kompressionsfrakturer (Tabel 4) – og ved tegn herpå henvises til røntgen af columna thoracolumbalis.

6.2. Indikation for DXA-scanning

Det anbefales at udføre DXA-scanning hos patienter med lavenergifraktur eller med én eller flere risikofaktorer for fraktur (Tabel 1). Det bemærkes, at hovedparten af risikofaktorerne gælder for både *mænd* og *kvinder*.

6.3. Blodprøver

Det anbefales, at der foretages analyser som anført i Tabel 6 – dette særligt m.h.p. at udelukke sekundære årsager til osteoporose (Afsnit 3.2). Afhængig af patientens sygehistorie suppleres med relevant udredning for f.eks. malabsorption, coeliaki, rheumatoid arthritis mv.

Tabel 6. Blodprøveanalyser ved udredning for osteoporose.

Analyser (i blod, serum eller plasma)	Formål
Hgb, Leukocytter, Trombocytter, SR eller CRP	Malignitetsmistanke
Natrium, Kalium, Magnesium	Binyresygdom
Creatinin	Nyrefunktion
Calcium, PTH	Hypo- eller hyperparathyroidisme
25-OH-vitamin D	D-vitamin-mangel
Basisk fosfatase, ALAT	Øget knogleomsætning/ leverlidelse
TSH	Stofskiftesygdom
Testosteron (mænd)	Hypogonadisme
FSH (kvinder)	Menopausestatus
<i>Ved tilstedeværende vertebrale frakturer desuden</i>	
M-komponent	Myelomatose

6.4. Undersøgelse af columna thoracolumbalis og bækken

Tabel 4 viser indikationer for henvisning af patienter til undersøgelse for kompressionsfrakturer. Undersøgelsen udføres enten ved en regelret røntgenoptagelse eller, hvis det er teknisk muligt, ved VFA samtidigt med DXA-scanningen (Afsnit 5.2). Hos patienter med lavt siddende lænderygsmerter, men uden kompressionsfrakturer i columna, må det overvejes at undersøge for bækkenfraktur. Primært foretages røntgen af bækken evt. efterfulgt af CT-scanning og/eller knoglescintigrafi [28, 29].

6.5. Yderligere udredning

I særlige tilfælde kan der ud fra patientens anamnese, de objektive fund og undersøgelsesresultater være grund til at supplere udredningen med knoglebiopsi og/eller genetisk screening m.h.p. specielle knoglesygdomme eller hudbiopsi med henblik på osteogenesis imperfecta mv.

7. Osteoporosebehandling

Non-farmakologiske og farmakologiske behandlingsmuligheder er anført i Kapitel 8 og 9. Kapitel 10 indeholder en praktisk behandlingsvejledning.

Formålet med non-farmakologisk og farmakologisk behandling af osteoporose er at reducere risikoen for fraktur. Flere behandlingsregimer virker helt eller delvist ved at øge BMD. Selvom BMD er en væsentlig prædikator for risikoen for fraktur, er også andre forhold af væsentlig betydning (Afsnit 2.2). Ved behandling af osteoporose er BMD derfor et surrogatmål, og ændringer i BMD er ikke i sig selv et mål for behandlingen. Både non-farmakologisk og farmakologisk behandling kan reducere risikoen for fraktur.

8. Non-farmakologisk frakturprofylakse

Non-farmakologisk frakturprofylakse bygger på livsstilsintervention i form af en hensigtsmæssig kostsammensætning, kosttilskud, øget fysisk aktivitet, faldforebyggelse, rygeafvænnelse og kun et moderat alkoholforbrug. Tillige er det vigtigt, at andre sygdomme behandles optimalt for at mindske risikoen for behandlingskrævende osteoporose, herunder at der ved behandling af andre sygdomme sigtes mod at vælge lægemidler, som ikke er associeret med en øget risiko for fraktur (Se evt. liste over sådan lægemidler på selskabets hjemmeside: www.dkms.dk). Den non-farmakologiske intervention kan i stor udstrækning appliceres på populationsniveau – som primær frakturprofylakse – uden forudgående individuel risikovurdering, hvorved den overordnede forekomst af frakturer kan mindskes.

8.1. Kalcium og D-vitamin

Mindre end halvdelen af den voksne danske befolkning har et kalciumindtag, som svarer til de nordiske anbefalinger på 800 mg/dag og endnu færre indtager D-vitamin i anbefalet mængde (7,5-10 µg/dag). Mangel på D-vitamin er udbredt, i vinterhalvåret har ca. 40 % af alle raske voksne danskere vitamin D-insufficiens defineret som et P-25OHD < 50 nmol/l [30]. Det er veldokumenteret, at såvel et lavt kalciumindtag, som mangel på D-vitamin øger risikoen for fraktur. I en systematisk oversigt baseret på en meta-analyse af 17 randomiserede placebokontrollerede studier blev det fundet at tilskud med kalcium og D-vitamin reducerede risikoen for fraktur med 12% (RR 0,88; 95% KI 0,83-0,95; p=0,0004) hos både mænd og kvinder ældre end 50 år (Evidensniveau I) [31]. Effekten var endnu større, hvis det daglige indtag af kalcium var habituel lavt (< 700 mg), ved en god kompliance og hos personer ældre end 70 år. Tillige blev der påvist en dosisafhængig effekt – således var et dagligt tilskud ≥ 800 IE (20 µg) D-vitamin i kombination med et kalciumtilskud på ≥ 1.200 mg signifikant

Faktaboks 4. Anbefalinger for tilskud med kalcium og D-vitamin.

Alder < 65 år

- Kalcium fra kost < 800 mg/dag: Dagligt tilskud med 800 mg kalcium + 800 IE D-vitamin
- Kalcium fra kost > 800 mg/dag: Evt. dagligt tilskud med 800 IE D-vitamin*

Alder > 65 år

- Kalcium fra kost < 800 mg/dag: Dagligt tilskud med 1.200 mg kalcium + 800 IE D-vitamin
- Kalcium fra kost > 800 mg/dag: Dagligt tilskud med 800 mg kalcium + 800 IE D-vitamin

Kostens indhold af kalcium kan estimeres som anført i Tabel 7. 800 IE D-vitamin svarer til 20 µg.

*) Da D-vitamin-mangel er udbredt, må et tilskud med D-vitamin overvejes til personer, som ikke opholder sig meget i solen i sommerhalvåret, og/eller kun spiser små mængder af fede fisk.

bedre end lavere doseringer [31]. Foruden at mindske risikoen for fraktur tyder flere nyligt publicerede studier på, at tilskud af kalcium og D-vitamin har en generel positiv effekt på folkesundheden, herunder forlænget levetid og reduceret risiko for cancersygdom og en lang række kroniske sygdomme [32-34].

Bivirkninger

Brug af kalcium-karbonat kan give tendens til obstipation. Dette kan afhjælpes ved øget fysisk aktivitet og øget væskeindtagelse. I nogle tilfælde kan skift til kalcium-citrat eller -citratmaleat eller samtidig brug af milde laksantia muligvis mindske generne. Kalciumtilskud kan øge risikoen for nyresten [35]. I sjældne tilfælde kan der forekomme hyperkalcæmi.

Tilskud med D-vitamin er vidtgående ugiftigt i doser på op til 2.000-4.000 IE (50-100 µg) per dag.

Anbefalinger

Størrelsen af et dagligt kalciumtilskud bør tilpasses det habituelle indtag af kalcium gennem kosten. Kostens indhold af kalcium kan let beregnes som anført i Tabel 7. Da den intestinale kalciumabsorption falder med alderen bør ældre individer have et større tilskud end unge, dog er et dagligt indtag større end ca. 2 gram angiveligt uden effekt. Faktaboks 4 viser anbefalinger for dagligt tilskud med kalcium og D-vitamin (Evidensniveau IV).

Tabel 7. Estimering af dagligt kalkindtag fra kosten – ud fra 3 simple spørgsmål.

- | | |
|---|-------|
| 1) Hvor mange glas <i>mælk</i> drikker du om dagen? | _____ |
| 2) Hvor mange <i>ostemadder</i> (alle typer ost) spiser du om dagen? | _____ |
| 3) Hvor mange portioner <i>mælkemad</i> (grød, surmælksprodukter) spiser du om dagen? | _____ |

Beregning af dagligt kalkindtag er

$$\text{Calcium (mg/døgn)} = 350 + (150 \times \text{»mælk«}) + (200 \times \text{»ostemadder«}) + (250 \times \text{»mælkemad«}).$$

8.2. Fald og faldforebyggelse

Hver tredje ældre over 65 år og hver anden ældre over 80 år falder mindst én gang årligt. 15-20% af fald blandt ældre resulterer i behandlingskrævende skader, heraf halvdelen frakturer, hvoraf særlig hoftefrakturer medfører mange indlæggelsesdage [36]. Hos den enkelte patient er der hyppigt flere samtidige risikofaktorer for fald. To nyere studier har vist effekt af multifaktoriel forebyggelse og intervention målrettet mod faldpatienter [36, 37]. Sundhedsstyrelsen har nyligt udgivet en rapport om initiativer til forebyggelse af fald [38]. Selvom der mangler evidens for den fraktur reducerende effekt af faldprofylakse, må det anses for sandsynligt, at interventioner, som reducerer antallet af fald, også mindsker forekomsten af frakturer.

Anbefalinger

Faldforebyggende foranstaltninger bør iværksættes hos ældre med øget risiko for fald (Evidensniveau IV).

8.3. Immobilisation vs. fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet er vigtigt livet igennem. Immobilisation fører til et betydeligt tab af knoglemineral, som kan andrage op til 1% per uge i trabekulært knoglevæv – et svind af denne størrelse svarer til det årlige fald i knoglemassen hos »aktive« mennesker [39]. Tillige mindskes muskelmassen ved fysisk inaktivitet, hvorved risikoen for fald øges [40].

Prospektive interventionsstudier har vist, at fysisk træning forbedrer muskelstyrken, balancen og koordinationsevnen, selv hos ældre [41]. I meta-analyser er der påvist positive effekter af både gangtræning og vægtbærende træning på BMD i lændecolumna og hofteregionen [42, 43]. Træningstyper, der bedst stimulerer knogleformationen, synes at være høj spidsbelastning, træning med stødvis påvirkning af skelettet og »uvant træning«, som påvirker knogler og muskler på en anden måde end vanlige aktiviteter. Dog bør en træningsform med stødvis påvirkninger frarådes patienter med sammenfald i columna pga. risiko for yderligere frakturer. Endvidere må overdreven fysisk træning frarådes, da det kan føre til hypogonadisme.

Kohortestudier har vist, at fysisk aktivitet er forbundet med en mindsket risiko for fraktur [44, 45]. Dette gælder såvel egentlig træning som *graden* af det daglige aktivitetsniveau. I en dansk nested case-kontrol-undersøgelse er det således vist, at mænd og kvinder som er *moderat fysisk aktive* 2-4 timer om ugen, har ca. 25% mindre risiko for at pådrage sig en hoftenær fraktur i forhold til inaktive personer, hvorimod et højere fysisk aktivitetsniveau ikke er forbundet med nogen yderligere risikoreduktion. Studiet viste tillige, at en reduktion i graden af det fysisk aktivitetsniveau er forbundet med en øget frakturrisiko [44]. Der foreligger ikke data fra randomiserede, kontrollerede studie af fysisk træning med fraktur som endepunkt.

Anbefalinger

Fysisk aktivitet 2-4 timer om uge bør tilrådes i frakturprofylaktisk øjemed (Evidensniveau II).

8.4. Hoftebeskyttere

Hoftebeskytter blev introduceret i 1993, efter at et dansk studie på plejehjemsbeboere havde vist en højsignifikant reduktion i antallet af hoftenære frakturer [46]. Efterfølgende studier har imidlertid vist divergerende resultater. I en meta-analyse, som vurderede effekten ud fra studier, hvor deltagerne blev individuelt randomiseret til +/- brug af hoftebeskyttere, kunne der ikke påvises en reduceret frakturrisiko [47]. Analysen viste dog en mulig frakturbeskyttende effekt, hvis hoftebeskyttere bruges systematisk på plejehjem og institutioner med beboere, som har en høj frakturrisiko [47].

Anbefalinger

Hoftebeskyttere kan anbefales til beboere på plejehjem og institutioner med høj frakturrisiko, men der er ikke evidens for hoftebeskyttere som frakturprofylakse til hjemmeboende ældre. (Evidensniveau I).

8.5. Øvrig livsstilsintervention

Det er veldokumenteret, at rygning mindsker BMD og øger risikoen for fraktur, ligesom det er dokumenteret at rygeophør reducerer risiko for fraktur (Evidensniveau II) [19, 20]. I mange kohorte- og case-kontrol-undersøgelser er et dagligt alkoholindtag på 1-2 genstande vist at mindske risikoen for både fald og fraktur, hvorimod et større alkoholforbrug øger frakturrisikoen [48]. Undervisning og øget indsigt i egen sygdom må tilskyndes.

Anbefalinger

Der må tilskyndes til rygeafvænnning. Et alkoholindtag på mere end 1-2 genstande om dagen må frarådes (Evidensniveau II).

Faktaboks 5. Non-farmakologisk livsstilsintervention – mænd og kvinder.

Kalcium og D-vitamin	Et sufficient indtag er vigtigt – alle over 65 år bør tage et dagligt tilskud.
Faldforebyggelse	Foranstaltninger bør iværksættes hos ældre med øget risiko for fald.
Fysisk aktivitet	Som frakturprofylakse tilrådes 2-4 timers fysisk aktivitet om ugen (½ time dagligt).
Alkohol	Et indtag på mere end 1-2 genstande om dagen frarådes.
Rygning	Der bør tilskyndes til rygeafvænnning.

9. Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling anvendes som sekundær og tertiær frakturprofylakse. Formålet med behandling er at forebygge frakturer hos individer med en øget frakturrisiko (sekundær profylakse) såvel som at forebygge yderligere frakturer hos personer, som allerede har pådraget sig en fraktur (tertiær profylakse). I tillæg til den farmakologiske behandling bør de ovenfor anførte non-farmakologiske behandlingsprincipper også anvendes til denne gruppe af patienter,

Traditionelt opdeles lægemidler, som anvendes til behandling af osteoporose, i antiresorptive og knogleanabole midler. I den sammenhæng regnes behandling med PTH/PTH-analoger for en egentlig knogleanabol behandling, mens de øvrige lægemidler anses for primært at virke antiresorptivt, om end spørgsmålet om en evt. svag anabol effekt for strontium fortsat er uafklaret. Ved knogleanabol behandling stimuleres knogleformationen således, at der opstår en positiv balance per remodeleringscyklus eller de novo-knoglenydannelse (Afsnit 2.1). Ved antiresorptiv behandling hæmmes osteoklastaktiviteten, hvorved aktiveringsfrekvensen – og dermed remodeleringsrummet – mindskes. Hos ældre, hvor knogleresorptionen overstiger formationen og hvor der er stor risiko for tab af trabekler, fører dette tillige til et mindsket aldersbetinget knogletab.

I faktaboks 6 er anført indikation, virkningsmekanisme samt forhold af særlig betydning for lægemidler der anvendes til behandling af osteoporose. For en detaljeret beskrivelse, herunder af mulige bivirkninger henvises til lægemiddelkataloget samt produktresuméerne for de pågældende midler.

Faktaboks 6. Farmakologisk behandling – særlige forholdsregler.

Tilskud af kalcium og D-vitamin	Alle patienter, som er i behandling for osteoporose, skal samtidigt med den medikamentelle behandling tilrådes at tage et dagligt tilskud på minimum 800 mg kalcium og 800 IE (20 µg) D-vitamin.
Komplians	Farmakologisk behandling af osteoporose og andre kroniske sygdomme er ofte forbundet med dårlig komplians – med jævne mellemrum bør det sikres at en patient følger behandlingsrekommandationerne.
Livsstilsintervention	Bør tilrådes alle osteoporosepatienter (jf. Faktaboks 5).

9.1. Bisfosfonater

Bisfosfonater har dokumenteret effekt ved behandling af postmenopausal og senil osteoporose om end graden af dokumentation varierer præparaterne imellem [49, 50]. I Tabel 8 er anført de præparater, som har opnået markedsførings-tilladelse i Danmark med angivelse af dokumenteret effekt på forskellige typer af frakturer (Evidensniveau I). Nogle af præparaterne anvendes kun som i.v.-infusion (zoledronat og pamidronat), ibandronat kan administreres både som i.v.-in-

fusion og peroralt, mens etidronat, alendronat, og risedronat kun administreres peroralt.

Flere af præparaterne er vist at kunne forebygge frakturer hos mænd (alendronat og zoledronat) og ved glukokortikoid-induceret osteoporose (risedronat, alendronat og etidronat). I et nyligt randomiseret studium er der dokumenteret en reduceret mortalitet hos patienter med hoftenære frakturer behandlet med zoledronat [51].

Effekter på BMD

Behandlingen forårsager en stigning i BMD, som typisk andrager 5-9% i columna lumbalis og 2-6% i hofte-region efter 3 års behandling. Ved en direkte sammenligning er det vist, at 1 års behandling med tablet alendronat a 70 mg ugentligt forårsager en større stigning i BMD i ryg og hofte end 1 års behandling med risedronat 35 mg per uge [52].

Virkningsmekanisme

Bisfosfonaterne virker antiresorptivt, idet de nedsætter osteoklastaktiviteten og dermed knogleomsætningen.

Behandlingsregimer

Perorale præparater kan administreres én gang om dagen eller én gang om ugen (alendronat og risedronat), én gang om måneden (ibandronat) eller cyklisk (etidronat). Som i.v.-infusion kan præparaterne indgives enten hver 3. måned (ibandronat og pamidronat) eller én gang om året (zoledronat). Ved peroral behandling bør ugentlig eller månedlig administration foretrækkes for at øge komplians. For alle bisfosfonater er absorptionen fra gastrointestinkanalen særdeles ringe (<1%). Det er derfor af stor betydning at patienter instrueres i at faste forud og ½-1 time efter tabletindtag. I.v.-infusion anvendes i de fleste tilfælde kun, når en patient ikke tåler peroral behandling, eller for at sikre komplians.

Bivirkninger

Gastrointestinale gener. Influenzalignede symptomer i form af hovedpine og smerter fra bevægeapparatet kan forekomme ved peroral behandling men forekommer hyppigere ved i.v.-infusion, hvor der også kan opstå febrilia af nogle dages varighed. Hyppigheden af de influenzalignede symptomer aftager ofte ved gentagne administrationer. Øjesymptomer i form af sclerit, episclerit og uveit samt aseptisk kæbenekrose er beskrevet i meget sjældne tilfælde hos patienter i osteoporosebehandling med bisfosfonater, men der er ikke dokumenteret en sikker årsagssammenhæng [53]. Bisfosfonater udskilles renalt og bør ikke anvendes til patienter med svær nedsat nyrefunktion (creatinin clearance < 30 ml/min).

Samlet vurdering

Bisfosfonater har en veldokumenteret effekt ved de fleste tilfælde af osteoporose, og har en acceptabel risikoprofil. Behandling med alendronat er veldokumenteret og relativt

Faktaboks 7. Bisfosfonater – særlige forholdsregler.

- Ved svær mangel på D-vitamin (25OHD < 25 nmol/l) kan behandling med bisfosfonater precipitere udvikling af osteomalaci, hvorfor en evt. vitamin D-deficiens bør korrigeres, inden behandlingen iværksættes.
- For at øge komplians må tabletter, som kan indtages én gang om ugen eller én gang om måneden, foretrækkes frem for dagligt tabletindtag.
- Tabletter indtages om morgenen efter natlig faste. Tabletterne skal tages med et stort glas postevand – de må ikke tages sammen med andre former for drikkevarer. Efter tabletindtag skal der gå ½-1 time, inden patienten må spise eller tage andre tabletter.
- Patienter i behandling med bisfosfonater bør tilrådes god tandhygiejne, men kan i øvrigt modtage samme tandbehandling som alle andre personer.
- Ved i.v.-infusion bør patienter tilrådes at tage tabl. paracetamol 1 gram 3-4 gange dagligt i 3-4 dage, hvis der er tegn på bivirkninger i form af influenzalignende symptomer.

prisbilligt, hvorfor alendronat i mange tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat (Tabel 8).

9.2. Selektiv Estrogen Receptor Modulerende stoffer (SERM)

Raloxifen er godkendt til behandling af postmenopausal osteoporose. Raloxifen er i kliniske studier vist at kunne reducere forekomsten af vertebrale frakturer (Evidensniveau I) [54, 55]. Raloxifen er ikke vist at kunne reducere forekomsten af perifere frakturer (Tabel 8). Studiet blev efterfølgende forlænget til en samlet varighed af 8 år, hvor det viste sig at effekterne påvist efter 3 års behandling var stationære [56]. Raloxifen reducerer desuden forekomsten af brystkræft med 76-90% [57]. Der er ingen dokumenteret effekt på glukokortikoidinduceret osteoporose.

Virkningsmekanisme

SERMs er farmaka, der kan binde sig til østrogen receptor- α og/eller - β . Det er forskellen i affinitet for de to typer østrogen receptorer, der giver østrogen og de forskellige SERMs deres forskellige biologiske effekter. Raloxifenhydroklorid, der er et nonsteroidbenzothiofen, nedsætter knogleresorptionen via en hæmmende effekt på osteoklastrekruttering og aktivitet, i lighed med østrogen.

Bivirkninger

Hedeture, lægkramper, perifere ødemer og venøse tromboemboliske tilfælde (DVT) samt en øget risiko for et fatalt forløb ved cerebralt infarkt hos kvinder med hjerte-kar-sygdom eller risiko herfor [58].

Samlet vurdering

Ved samlet vurdering af fordele og risici ved behandling med raloxifen fandtes, at fordelene ved behandling med raloxifen overstiger risici [59]. I en sammenlignende undersøgelse mellem raloxifen og alendronat, fandtes raloxifen at hæmme knogleomsætningen i mindre grad end alendronat og give en mindre stigning i BMD [60]. På baggrund af dette studie, og da der ikke foreligger dokumentation for forebyggende effekt af raloxifen mod perifere frakturer herunder specielt hoftefrakturer, må raloxifen antages at være en lidt svagere anti-resorptiv behandling end de kraftigst virkende bisfosfonater. Dette i kombination med en relativ høj behandlingspris gør, at raloxifen kun i udvalgte tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat.

9.3. Strontiumranelat

Strontiumranelat er godkendt til behandling af postmenopausal osteoporose. Behandlingseffekten er dokumenteret for

Tabel 8. Dokumenteret effekt (Evidensniveau I) på risiko for fraktur af lægemidler som har opnået markedsføringstilladelse til behandling af osteoporose.

Generisk navn	Handelsnavn	Dokumenteret effekt				
		Columnafrakturer	Hofte-nære frakturer	Perifere frakturer	Steroidinduceret osteoporose	Osteoporose hos mænd
<i>Antiresorptive lægemidler</i>						
Etidronat	Didronate®	+			+	
Alendronat	Alendronat®	+	+	+	+	+
Risedronat	Optinate®	+	+	+	+	
Ibandronat	Bonviva®	+				
Zoledronat	Aclasta®	+	+	+		+
Pamidronat	Aredia®	+				
Raloxifen	Evista®	+				
Strontiumranelat	Protelos®	+		+		
<i>Knogleanabole lægemidler</i>						
Teriparatid (PTH ₁₋₃₄)	Forsteo®	+		+	+	
PTH ₁₋₈₄	Preotact®	+				

Faktaboks 8. Raloxifen (Evista®) – særlige forholdsregler.

- Evista® har dokumenteret effekt hos postmenopausale kvinder.
- Evista® kan ikke anbefales til kvinder med:
 - Tidligere tromboemboliske tilfælde
 - Øget risiko for eller manifesteret kardiovaskulær sygdom
 - Alder over 70 år*
- Evista® tilrådes pauseret 3 dage forud for længerevarende flyrejse eller immobilisation f.eks. i forbindelse med kirurgiske indgreb.
 - Behandlingen bør genoptages når immobiliseringen er ophævet.
- Evista® administreres dagligt som en tablet a 60 mg.
 - Det er ikke nødvendigt at faste i forbindelse med indtag af tabletten.

*) Alder over 70 år anses for en relativ kontraindikation pga. den aldersbetingede øgede risiko for apopleksi og hoftefrakturer. Sidstnævnte indiceret behandling med et middel med dokumenteret effekt mod hoftefrakturer.

kvinder (Tabel 8). Tillige er der dokumenteret en antifraktur-effekt specifikt hos kvinder ældre end 80 år [61]. Der er ingen dokumentation for effekt hos mænd eller hos patienter med sekundær osteoporose på baggrund af f.eks. glucokortikoidbehandling.

I et nyligt Cochrane review blev det konkluderet, at 3 års behandling med strontiumranelat fører til en signifikant reduktion i risikoen for både kompressionsfrakturer i columna og perifere frakturer (Evidensniveau I) [62]. Tillige er der er nyligt publiceret data, som dokumenterer en vedvarende fraktureducerende effekt af 5 års behandling [63].

Effekter på BMD

Behandlingen fører til en markant (9-14%) stigning i BMD. En stor del af ændringen (50-75%) kan tilskrives, at strontium har en højere molekylvægt end kalcium, hvorfor indlejringen af strontium i knoglevævet fører til en større afsvækning af røntgenstrålerne ved en DXA-scanning, og dermed et højere estimat af BMD. Der kan korrigeres herfor ved at dividere den procentuelle stigning i BMD med en faktor 2-3. En stigning i BMD må forventes hos alle patienter [64]. Hvis der ved en kontrolscanning findes et uændret/faldende BMD, bør det give anledning til en nærmere udredning af muligt behandlingssvigt (Afsnit 10.5). Der er dokumentation for, at stigningen i BMD korrelerer med en reduceret risiko for fraktur [65].

Virkningsmekanisme

Strontiums præcise virkningsmekanisme er ikke endeligt afklaret, men der er holdepunkter for, at strontium virker via calcium sensitive receptor (CaSR) eller via OPG/RANK/RANKL-systemet [66]. Betegnelsen »dual acting drug« er blevet brugt om strontium, da nogle studier tyder på, strontium samtidigt stimulerer knogleformationen og hæmmer knogle-resorptionen [67]. Den kliniske betydning heraf er imidlertid fortsat uafklaret.

Behandlingsregime

Protelos® administreres som et granulat, der indeholder 2 gram strontiumranelat, som opslemmes i vand og indtages én gang dagligt. Det anbefales at tage Protelos® ved sengetid forudgået af 2 timers faste.

Bivirkninger

Kvalme, diarré. Forhøjet plasma-kreatinkinase. CNS-symptomer i form af hovedpine, hukommelsesbesvær, sedation og krampes. Øget risiko for dyb venetrombose. I meget sjældne tilfælde (1 ud af 35.000 behandlede) er der beskrevet en alvorlig allergisk reaktion i form af DRESS-syndrom (Drug Rash with Eosinophilic Systemic Symptom) som er opstået 3 og 6 uger efter behandlingens start med hududslæt ledsaget af feber, hævede kirtler og beskadigelse af lever og nyrer med døden til følge hos enkelte patienter.

Faktaboks 9. Strontiumranelat (Protelos®)

– særlige forholdsregler.

- Protelos® har dokumenteret effekt hos postmenopausale kvinder.
- Der må forventes at behandlingen fører til en betydelig stigning i BMD, herunder falsk forhøjet BMD.
- Protelos® bør ikke anvendes til kvinder med tidligere tromboemboliske tilfælde.
- Protelos® administreres dagligt som et granulat der opslemmes i vand – 2 timers faste anbefales forud for indtag af medicinen.
- I sjældne tilfælde kan behandlingen føre til en alvorlig allergisk reaktion (DRESS-syndromet).

Samlet vurdering

Strontiumranelat har en veldokumenteret anti-fraktur-effekt hos postmenopausale kvinder. Det forhold at den daglige administration af medicinen skal forudgås af 2 timers faste, sammenholdt med en relativ høj behandlingspris, gør at Protelos® kun i udvalgte tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat.

9.4. Parathyreoideahormon/analoger

Intakt parathyreoideahormon (PTH₁₋₈₄) er registreret under handelsnavnet Preotact®, mens PTH-analogen (PTH₁₋₃₄), med det generiske navn *teriparatid*, forhandles under navnet Forsteo®. Behandling med begge præparater fører til en signifikant reduceret risiko for kompressionsfrakturer i columna, men kun teriparatid har dokumenteret effekt på perifere frakturer (Tabel 8) [68, 69]. Teriparatid har tillige dokumenteret effekt hos mænd (på BMD-niveau) og ved glukokortikoidinduceret osteoporose [70].

Effekter på BMD

18 måneders behandling fører til en markant stigning i BMD i såvel columna (7-10%) som i hofte-regionen (2,1-2,5%).

Virkningsmekanisme

Intermitterende administration af PTH virker anabolt på knoglevæv, mens kontinuerlig forhøjet PTH, som ved primær hyperparathyroidisme, fører til en katabol tilstand med udvikling af osteoporose. Forskellen i effekt som følge af kontinuerlig forhøjelse eller intermitterende administration er ikke endelig afklaret, men formodes at bero på forskellig genaktivering i de to situationer.

Behandlingsregime

Begge præparater administreres som én daglig subkutan injektion på hhv. 20 µg teriparatid eller 100 µg PTH. Injektionen foregår vha. en særlig injektionspen (i lighed med insulin). Behandlingen er begrænset til 18 måneder. Efter endt knogleanabolbehandling bør der efterfølgende gives behandling med et antiresorptiv middel. Ved skift fra antiresorptiv behandling kan behandling med teriparatid eller PTH iværksættes umiddelbart efter seponering af den antiresorptive behandling – men de 2 typer af behandling bør ikke gives samtidigt.

Indikation

Behandlingen kan kun iværksættes af speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin. Kun patienter med sammenfald i columna kan få tilskud til behandlingen (Tabel 9).

Tabel 9. Kriterier per 1.02.09 for tildeling af enkelttilskud til knogleanabol behandling med enten Preotact® eller Forsteo®. Pga. en høj behandlingspris bør der samtidigt ansøges om kronikertilskud.

Tilskud kan normalt bevilges til postmenopausale kvinder eller mænd ældre end 40 år, hvis ét af følgende kriterier er opfyldt:

- T-score ≤ -3 (ryg eller hofte) samt mindst én lavenergifraktur i ryggen*, der ikke er ældre end 3 år
- To eller flere lavenergifrakture i ryggen* der ikke er ældre end 3 år

*) En fraktur i columna defineres som:

- mindskning af anterior hvirvelhøjde $> 25\%$ i forhold til posterior højde eller
- mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde $> 25\%$ i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.

Bemærk: ved ansøgning om tilskud til *antiresorptive* lægemidler er en 20% mindskning af hvirvelhøjden tilstrækkelig.

Bivirkninger

Hyppige bivirkninger er palpitationer, svimmelhed, hovedpine og træthed. Disse kan ofte tilskrives hyperkalcæmi som også er en almindelig bivirkning. Ved hyperkalcæmi skal tilskud med calciumpræparater primært seponeres. Ved fortsat hyperkalcæmi kan det forsøges kun at administrere medicinen hver anden dag. Mere sjældne bivirkninger inkluderer reaktioner på indstiksstedet, opkastning, dyspepsi, obstipation,

diarré, smerter i ekstremiteter og knoglesmerter. Depression er en sjælden, men potentiel alvorlig bivirkning.

Faktaboks 10. Knogleanabolbehandling med Forsteo® eller Preotact®

- Forsteo® har dokumenteret effekt hos postmenopausale kvinder – hvor risikoen for både columna- og perifere-frakturer reduceres. Tillige er der dokumenteret effekt ved glukokortikoidinduceret osteoporose.
- Preotact® har dokumenteret effekt hos postmenopausale kvinder hvor risikoen for columna frakturer reduceres.
- Kun patienter med svær osteoporose (vertebral fraktur inden for 3 år) kan opnå tilskud til behandlingen (Tabel 9).
- Hyperkalcæmi er en hyppig bivirkning.
- Behandlingsvarigheden er på 18 måneder – hvorefter der skal gives opfølgende behandling med et antiresorptiv lægemiddel.

Samlet vurdering

Behandling med Forsteo® og Preotact® reducerer effektivt risikoen for kompressionsfrakturer i columna og bør overvejes som førstevalgsbehandling til patienter, som opfylder tilskudskriterierne.

9.5. Andre midler mod osteoporose*Calcitonin*

Calcitonin administreret som næsespray (Miacalcic®) er registreret til osteoporosebehandling. I 2 systematiske reviews baseret på randomiserede undersøgelser er det vist, at behandlingen reducere risikoen for kompressionsfrakturer i columna [71, 72]. Imidlertid var der et stort frafald (19-59 %) i de randomiserede undersøgelser, hvorfor resultaterne bør tolkes med forbehold [72]. Calcitonin er ikke vist at mindske risikoen for perifere frakturer. Calcitonin kan ikke tilrådes som standardbehandling ved osteoporose.

Aktivt D-vitamin

D-vitamin-metabolitter som er 1- α -hydroxyleret (f.eks. alfacalcidol) har formentlig en antifraktureffekt. I et systematisk review er behandlingen vist at reducere risikoen for kompressionsfrakturer i columna (RR 0,64, 95% KI 0,44-0,92), hvorimod der ikke kunne påvises effekt på risikoen for perifere frakturer [73]. Behandling med 1- α -hydroxylerede D-vitamin-metabolitter kan overvejes hos patienter med spinal osteoporose, såfremt behandling med andre midler ikke kan gennemføres (f.eks. hos patienter med betydelig nedsat nyrefunktion). Pga. risiko for hyperkalcæmi bør serum-kalcium og nyrefunktion kontrolleres hver 3. måned.

Postmenopausal hormonsubstitution (HRT)

Østrogen, evt. i kombination med et progesteron, har tidligere været anvendt i stort omfang til behandling af postmenopausal osteoporose. Flere systematiske reviews har dokumenteret,

10. Behandlingsvejledning

at HRT øger BMD og reducerer risikoen for såvel kompressionsfrakturer i columna som risikoen for perifere frakturer (Evidensniveau I) [74]. Bivirkningerne i form af brystkræft, blodpropper i hjerte, hjerne og dybe vener er dog så alvorlige, at præparaterne ikke længere kan anbefales til behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder [75]. Dog bør yngre kvinder med primær eller sekundær amenoré behandles med HRT frem til det forventede menopausetidspunkt.

Testosteron

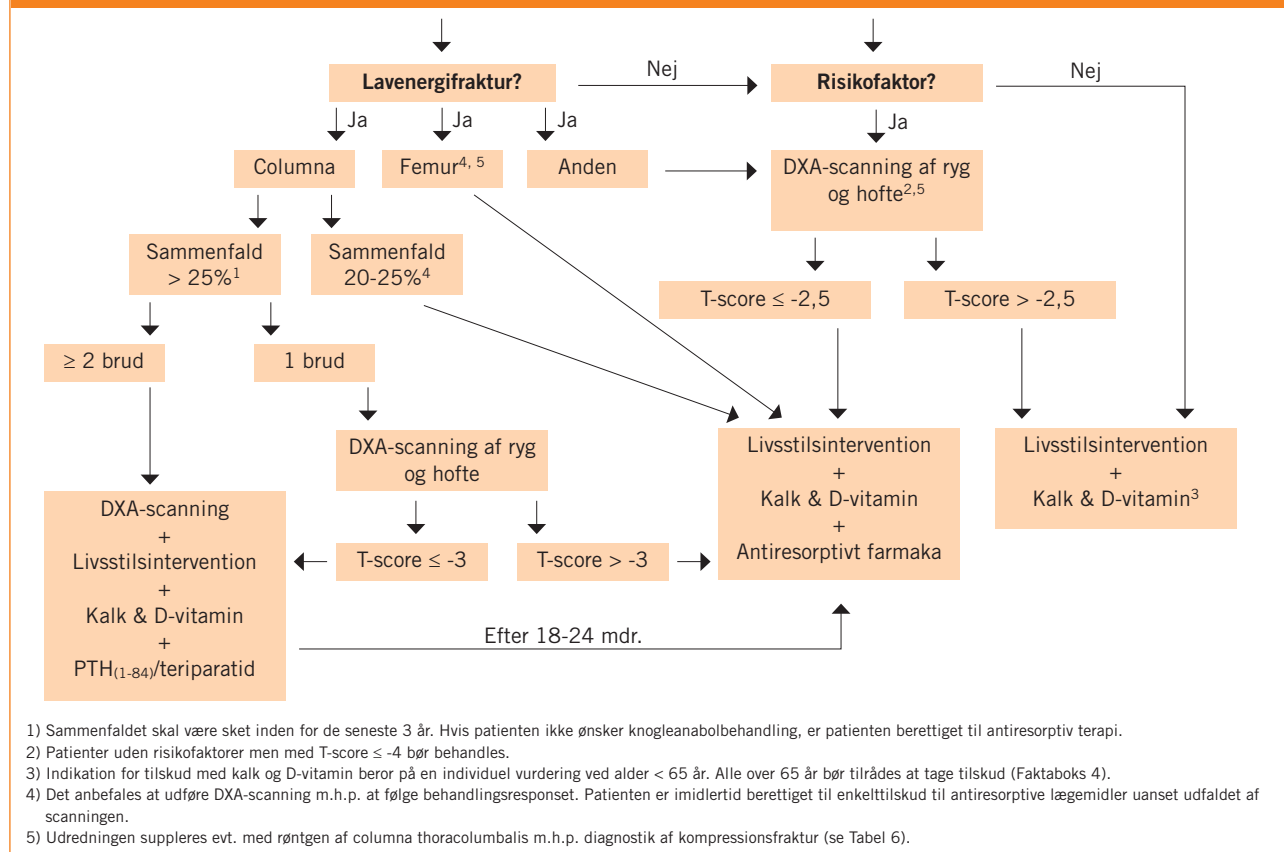
Kan anvendes til mænd med hypogonadisme (se Afsnit 10.4).

Andre lægemidler

Behandling med thiaziddiuretika er i flere randomiserede studier vist at kunne øge BMD, og i overensstemmelse hermed har observationelle studier vist, at risikoen for fraktur er mindsket med 10-20% hos patienter i behandling med thiazider [76, 77]. Da der imidlertid ikke foreligger randomiserede kontrollerede studier med fraktur som endemål, kan thiaziddiuretika ikke anbefales som osteoporosebehandling. Ligeledes kan flourid ikke anbefales til behandling af osteoporose, da de foreliggende studier ikke har vist en overbevisende fraktur-reducerende effekt [78].

Figur 1 viser et flowdiagram, der kan anvendes som vejledning til valg af behandling hos voksne patienter med osteoporose. Patienter i behandling med glukokortikoid udgør en særlig problemstilling og er omtalt særskilt i Afsnit 11. Inden der iværksættes behandling, anbefales det, at patienten udredes for mulige sekundære årsager til osteoporose (afsnit 6). Nedenfor er anført behandlingsforslag for forskellige kategorier af patienter. Som udgangspunkt anbefales det at vælge et lægemiddel med dokumenteret effekt (Tabel 8) på den frakturtype, som en patient har pådraget sig, eller som en patient anses for at være i størst risiko for at pådrage sig. Desuden indgår behandlingernes direkte og indirekte omkostninger i grundlaget for de anførte anbefalinger. Der er ikke dokumenteret effekt af samtidig behandling med flere præparater, hvorfor behandlingen tilrettelægges som monoterapi med det bedst egnede præparat. Dog bør den farmakologiske behandling altid kombineres med et dagligt tilskud med 800-1200 mg kalcium og 800 IE (20 µg) D-vitamin. Lægemiddelstyrelsens kriterier for tildeling af enkelttilskud til behandlingen er anført i Tabel 9 og 10. Dog henledes opmærksomheden på, at tilskudskriterierne alene er vejledende, hvilket betyder, at også andre patienter i særlige tilfælde har mulighed for at få tilskud.

Figur 1. Indikation for osteoporosebehandling hos mænd (> 50 år) og postmenopausale kvinder som ikke er i glukokortikoidbehandling. Risikofaktorer er anført i Tabel 1. Se tekst for supplerende oplysninger.



Tabel 10. Kriterier (per 1.02.09) for tildeling af enkelttilskud til antiresorptive lægemidler (bisfosfonater, strontiumranelat og raloxifen). For patienter i behandling med systemisk glukokortikoid gælder særlige regler – se Afsnit 11.

- Personer med røntgenverificeret lavenergifrakstur i hofte og/eller ryg*
- Personer med T-score < -4
- Personer med mindst én risikofaktor (se Tabel 1) for udvikling af osteoporose og hvor BMD-måling på ryg og/eller hofte har vist T-score \leq -2,5

Ved lavenergifrakstur forstås en fraktur opstået ved dagligdags aktiviteter eller efter fald på samme niveau.

*) En fraktur i columna defineres som:

- mindskning af anterior hvirvelhøjde > 20% i forhold til posterior højde eller
- mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde > 20% i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.

Bemærk: ved ansøgning om tilskud til knogleanabole lægemidler er en 25% mindskning af hvirvelhøjden påkrævet.

10.1. Frakturpatienter

Patienter, som har haft en lavenergi hofte- eller en kompressionsfraktur (>20%) i columna, har per definition osteoporose og er uanset udfaldet af en DXA-scanning berettiget til at få enkelttilskud til osteoporosebehandling. Når der er muligt, anbefales det dog at udføre DXA-scanninger m.h.p. at følge behandlingseffekten. Frakturpatienter bør udredes som ovenfor anført m.h.p. at udelukke sekundære årsager til osteoporose, herunder malign sygdom.

Patienter med en hofte- eller lavenergifrakstur

Som førstevalg anbefales enten behandling med ugetablet alendronat a 70 mg eller infusion med zoledronat a 5 mg i.v. én gang om året. Tillige er der dokumenteret effekt ved behandling med risedronat (Evidensniveau I).

Patienter med vertebrale kompressionsfrakturer

Når en patient opfylder tilskudskriterierne for knogleanabolbehandling (Tabel 9), anbefales det at tilbyde 18-måneders behandling med Forsteo[®] eller Preotact[®]. Efter 18 måneder fortsættes osteoporosebehandlingen med et antiresorptivt lægemiddel, hvor førstevalgspræparat i de fleste tilfælde vil være et bisfosfonat (alendronat). Hvis en patient ikke ønsker eller ikke kan opnå tilskud til behandling med et knogleanabol middel, iværksættes umiddelbart behandling med et antiresorptivt lægemiddel. Som førstevalgspræparat anbefales ugetablet alendronat a 70 mg. Alternativt kan der iværksættes tabletbehandling med et andet antiresorptivt lægemiddel med dokumenteret effekt over for vertebrale frakturer, herunder raloxifen, strontiumranelat, risedronat eller ibandronat. Hvis en patient ikke tåler eller ikke kan kooperere til peroral behandling, kan der gives i.v. behandling med ibandronat, zoledronat eller pamidronat (Evidensniveau I).

Behandling af postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med lavenergifrakstur andensteds end i ryg eller hofte

Der udføres DXA-scanning, og ved T-score \leq -2,5 tilbydes behandling med et antiresorptivt lægemiddel med dokumenteret effekt på perifere frakturer. Som førstevalgspræparat anbefales til mænd og kvinder ugetablet alendronat a 70 mg. Alternativt kan der hos kvinder iværksættes peroral behandling med risedronat eller strontiumranelat. Hvis tabletbehandling ikke kan gennemføres, anbefales i.v. behandling med infusion med zoledronat a 5 mg én gang årligt (Tabel 8) (Evidensniveau I).

10.2. Postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med risikofaktorer – men uden lavenergifrakstur

Det anbefales at patienter med én eller flere risikofaktorer for fraktur (jf. Tabel 1) DXA-scannes og tilbydes behandling med et antiresorptivt lægemiddel ved T-score \leq -2,5. Hos patienter ældre end 65-70 år anbefales det at vælge et præparat med dokumenteret effekt på hofte- eller frakturer (Tabel 9). Som førstevalg anbefales ugetablet alendronat a 70 mg, alternativt kan vælges ugetablet risedronat a 35 mg. Ved behov for infusionsbehandling anbefales zoledronat som førstevalgspræparat (Evidensniveau I).

Sekundær osteoporose – watchful waiting?

Hos patienter med sekundær osteoporose bør en optimal behandling af grundsygdommen altid tilstræbes. Hvis en patient kun har én risikofaktor, som er potentiel modificerbar, kan iværksættelse af antiresorptiv behandling evt. afventes. Dette kan være aktuelt ved f.eks. sekundær osteoporose som følge af thyreotokikose, hyperparathyroidisme, malabsorption og rygning, hvor der er god grund til at forvente, at en iværksat behandling af tilstanden (herunder rygestop) vil normalisere knogleomsætningen. I sådan tilfælde anbefales kontrolscanning efter 1-2 år. Hvis T-score efter iværksat behandling af grundsygdommen fortsat er \leq -2,5, bør antiresorptiv behandling institueres. Hos patienter med flere risikofaktorer (Tabel 1) og T-score \leq -2,5 må det dog overvejes at iværksætte umiddelbar antiresorptiv behandling (Evidensniveau IV).

Patienter med meget lav T-score (< -4,0)

Patienter uden risikofaktorer men med T-score < -4,0 har samme absolutte risiko for at pådrage sig en fraktur som en person på 65 år med én risikofaktor for fraktur. Behandlingseffekten er dokumenteret på Evidensniveau I. Dette tilskudskriterium er indført af hensyn til at sikre tilskudsgivende behandling til personer uden risikofaktorer for fraktur, hos hvem der (tilfældigt) er fundet en meget lav T-score (f.eks. i relation til en DXA-scanning foretaget i forskningsojemed). Det er ikke hensigten, at tilskudskriteriet skal foranledige en generel screening m.h.p. identifikation af personer med en meget lav T-score.

Patienter ældre end 80 år med T-score ≤ -2,5

Høj alder er en selvstændig risikofaktor for fraktur. En person på 80 år uden risikofaktorer men med T-score ≤ -2,5 har samme risiko for at pådrage sig en fraktur som en person på 65 år med én risikofaktor for fraktur. Behandlingseffekten er dokumenteret på Evidensniveau I. På baggrund heraf bør personer ældre end 80 år tilbydes udredning for osteoporose.

Præmenopausal østrogenmangel

Kvinder med naturlig menopause før 45-års-alderen bør tilbydes hormonsubstitution frem til det forventede menopausetidspunkt, såfremt årsagen til den primære eller sekundære amenoré ikke kan behandles (Evidensniveau III).

Graviditetsrelateret osteoporose

Graviditetsinduceret osteoporose er en sjælden tilstand, hvis ætiologi fortsat er uafklaret. Ved tilstanden tilrådes ophør med amning, idet der sigtes mod en hurtig reetablering af normale hormonforhold med fald i prolaktin og PTHrP og stigning i østrogenkoncentrationen. Et sufficent indtag af kalcium og D-vitamin bør sikres, og evt. kan hormontilskud initieres efter fødslen. Hvis kvinden har pådraget sig vertebrale frakturer i forbindelse med graviditet, bør hun henvises til specialafdeling med henblik på udredning, behandling og vejledning ved fysio- og ergoterapeut (Evidensniveau IV).

10.3. Osteopeni

Hos patienter i behandling med glukokortikoid kan der være indikation for iværksættelse af farmakologisk behandling ved T-score ≤ -1,0 (jf. afsnit 11). Hos patienter, som ikke er i behandling med glukokortikoid, er der derimod ikke dokumentation for en fraktur reducerende effekt af farmakologisk behandling ved osteopeni (T-score mellem -1,0 og -2,5) [79]. Ved osteopeni bør der tilrådes non-farmakologisk livsstilsintervention jf. Afsnit 9 (Evidensniveau IV).

10.4. Osteoporose hos mænd

Ca. 1 ud af 3 tilfælde af osteoporose hos mænd kan tilskrives hypogonadisme, der efter individuel vurdering af specialist i endokrinologi kan behandles med testosteronsubstitution [80, 81]. Ved fortsat T-score ≤ -2,5 (efter 1 år med hormonsubstitution) bør det overvejes at iværksætte antiresorptiv behandling. Hos mænd uden verificeret hypogonadisme bør testosteron ikke anvendes til behandling af osteoporose - i sådan tilfælde vælges et lægemiddel, som har en dokumenteret antifraktur effekt hos mænd. Som førstevalgspræparat anbefales ugetablet alendronat a 70 mg [82]. Hvis peroral behandling ikke kan gennemføres, anbefales infusionsbehandling med zoledronat [51]. Mænd med kompressionsfrakturer i columna bør vurderes m.h.p. indikation for knogleanabolbehandling med Forsteo® [70]. Hos mænd er der ikke dokumenteret effekt (Evidensniveau I) af andre lægemidler mod osteoporose end de ovenfor anførte.

Faktaboks 11. Hvem skal behandles – med hvilket præparat?

- Patienter med lavenergifraktur i proximale femur eller i columna.
- Patienter med T-score ≤ -2,5 og risikofaktor for fraktur (se Tabel 1).
- Meget lav T-score: Personer uden risikofaktor for fraktur der ved en DXA-scanning har fået konstateret en T-score ≤ -4,0 bør tilbydes behandling*.

Førstevalgspræparat: ugetablet alendronat a 70 mg – patienter med kompressionsfrakturer i columna bør dog vurderes mhp. knogleanabolbehandling.

*) Dette bør ikke føre til en generel screening m.h.p. identifikation af individer med en meget lav T-score (se tekst i Afsnit 10.2).

10.5. Monitorering af behandlingseffekt

Det anbefales, at patienter i behandling for osteoporose følges med en DXA-scanning hvert 2.-3. år (Evidensniveau IV). Derudover bør kompliance kontrolleres jævnlige – herunder ved receptfornyelser (eller mangel på samme!).

10.6. Behandlingssvigt

En nyopstået fraktur er ikke nødvendigvis udtryk for behandlingssvigt. Behandlingseffekten vurderes bedst ved at kontrollere BMD ved en DXA-scanning. Ved tegn på behandlingssvigt bør det overvejes, om patienten kan have en ikke erkendt sekundær årsag til osteoporose (Tabel 1). Det vil ofte være hensigtsmæssigt at konferere patienten med en specialafdeling. Behandlingssvigt kan gradueres som:

- *Absolut behandlingssvigt:* Hvis BMD er mindsket med mere end ca. 3% i ryg eller 5% i total hip sv.t. least significant changes (LSC – se Afsnit 6.2). Hvis der ikke er nogen oplagt forklaring på den manglende effekt, bør der skiftes til en anden behandling (evt. i.v.-administration).
- *Relativt behandlingssvigt:* Hvis BMD måles til mindre end udgangsværdien, men hvor ændringen er mindre end LSC. Manglende stigning i BMD under behandling med strontiumrelat bør ligeledes give anledning til en vurdering af muligt behandlingssvigt (Afsnit 9.3). Det anbefales at vurdere compliance, samt hvorvidt det vil være hensigtsmæssigt at forsøge med et andet præparat, herunder evt. et ændret doseringsmønster.

10.7. Behandlingsvarighed/ændret behandlingsregime ved høj alder

Den optimale behandlingsvarighed af patienter med osteoporose er fortsat uafklaret. Hos de fleste må der tilrådes behandling i mere end 10 år (muligvis livslang behandling) – det gælder i særdeleshed patienter, som tidligere har haft en lavenergifraktur. Hos patienter uden frakturanamnese tyder en nylig publiceret undersøgelse på, at behandling med alendronat kan forsøges seponeret efter 5 års behandling, uden at

Tabel 11. Anbefalet behandlingsvarighed og præparatvalg hos ældre patienter.

	Patienter uden fraktur	Patienter med tidligere fraktur
Alendronat	Efter > 5 år kan behandlingen evt. pauseres hvis T-score > -2,5	Uafklaret, sandsynligvis mere end 10 år, evt. livslangt
Didronate®	Skiftes til andet antiresorptivt middel ved 65-70-års-alderen, ved T-score < -2,5*	Skiftes til andet antiresorptivt middel ved 65-70-års-alderen*
Andre bisfosfonater	Uafklaret	Uafklaret
Evista®	Skiftes til andet antiresorptivt middel ved 65-70-års-alderen, ved T < -2,5*	Skiftes til andet antiresorptivt middel ved 65-70-års-alderen*
Strontiumranelat Forsteo®/Preatact®	Uafklaret	Uafklaret Efter 18 måneder skift til antiresorptivt lægemiddel (dokumentation foreligger for alendronat og raloxifen)

*) De pågældende lægemidler har ikke dokumenteret effekt mod hoftenære frakturer, som forekommer med stigende hyppighed i de ældre aldersgrupper. Hos ældre anses det for rationelt at vælge en behandling med dokumenteret effekt over for hoftenære frakturer: alendronat, risedronat eller zoledronat (jf. Tabel 9)

dette fører til en øget frakturrisiko (Evidensniveau II) [83]. Hos patienter ældre end 65-70 år anbefales det endvidere at vælge et præparat med dokumenteret effekt (sv.t. Evidensniveau I) over for hoftenære frakturer. Tabel 11 viser anbefalinger vedr. behandlingsvarighed og forslag til ændret behandlingsregime ved høj alder.

10.8 Komplians

Som ved andre kroniske sygdomme med vekslende grad af symptomer er complians med medicinsk behandling af osteoporose ikke god. Flere undersøgelser har vist, at patienter, der har dårlig complians med behandling, har en reduceret effekt af behandlingen, både målt som reduktion af knogleomsætning, stigning i BMD og reduktion af frakturrisiko [84, 85].

Andre studier har vist, at administrationsform og ikke mindst administrationshyppighed har afgørende betydning for patienternes complians, men selv med behandling med uge- eller månedstabletter er complians i mange tilfælde ikke god nok til, at hverken patienter eller samfund opnår den effekt af behandlingen, som kan forventes på baggrund af de kliniske studier.

Faktaboks 12. Forhold, der kan forbedre complians.

- DXA-undersøgelse også af patienter med frakturer, der i sig selv er diagnostiske for osteoporose (hofte eller ryg).
- Samtaler med læge eller sygeplejerske i behandlingsforløbet.
- Find den rigtige behandling til den enkelte patient.
- Delagtiggør om muligt patienten i valg af behandling.
- Informer om mulighederne for at skifte præparat undervejs.
- Vær opmærksom på at alle patienter potentielt kan have en dårlig complians.

11. Glukokortikoidinduceret osteoporose

Systemisk behandling med glukokortikoid (GK) påvirker knoglevævet via multiple mekanismer. GK hæmmer knogleformationen, mindsker den intestinale kalciumabsorption, inducerer en relativ hypogonadisme og forårsager myopati. Tilsammen fører disse effekter til knogletab og en øget risiko for fraktur [86].

11.1. Effekter på BMD

Behandling med systemisk GK resulterer i et dosisafhængigt knogletab, som er mest udtalt det første år af behandlingen, hvor nogle studier har vist, at BMD reduceres med mere end 20% [87]. Knogletabet er mest udtalt i områder med meget trabekulært knoglevæv som f.eks. i columna. Behandling med høje kumulerede doser af inhaleret GK er ligeledes associeret med en nedsat knoglemasse [88].

11.2. Frakturrisiko

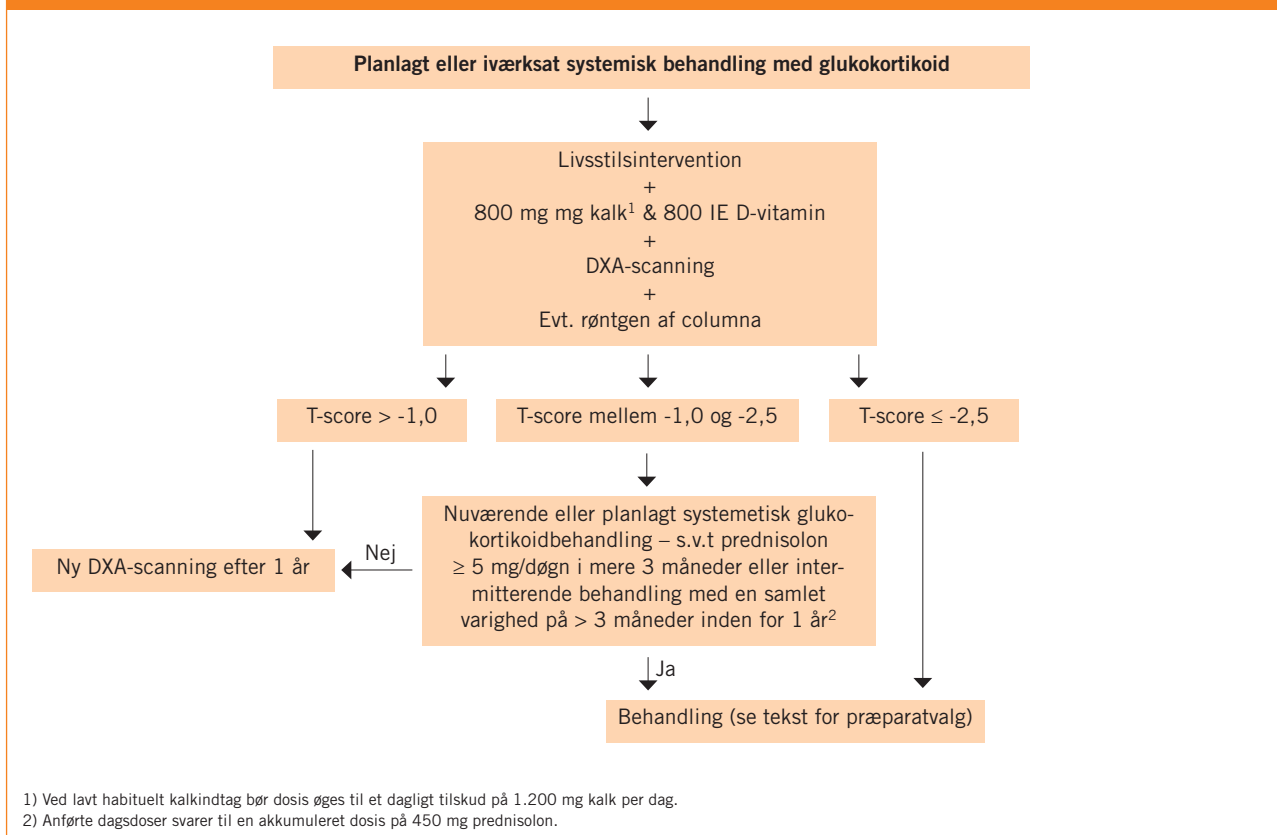
I en metaanalyse er der påvist en dosisafhængig øget forekomst af alle typer af frakturer ved systemisk behandling med GK [89]. Det er estimeret, at 30-50% af patienter i kronisk behandling med systemisk GK vil pådrage sig en fraktur. Danske studier har tillige vist, at behandling med topisk appliceret GK, i samme doser som systemisk steroid, øger såvel

den overordnede risiko for fraktur som risikoen for hoftenære frakturer [90, 91]. Risikoen for fraktur er øget i op til 1 år efter ophør af behandling med GK.

11.3. Frakturprofylakse ved behandling med systemisk steroid

Lavest mulige dosis GK bør anvendes i så kort tid som muligt. Figur 2 viser et flowdiagram, som kan vejlede ved udredning og iværksættelse af frakturprofylakse hos patienter i behandling med systemisk GK. Samtidigt med, at der ordineres systemisk GK, bør der iværksættes non-farmakologisk livsstilsintervention (Afsnit 8), herunder et dagligt tilskud med minimum 800 mg kalcium i kombination med minimum 800 IE (20 µg) D-vitamin. Ved et lavt habituel kostindtag af kalcium (<800 mg/dag) kan det daglige tilskud øges til 1.200 mg kalcium. Patienten bør DXA-scannes og vurderes m.h.p. indikation for røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis m.h.p. diagnostik af evt. kompressionsfraktur. Det bemærkes at ved en planlagt behandling med prednisolon svarende til mere end 5 mg prednisolon dagligt i 3 måneder (svarende til en akkumuleret dosis på 450 mg prednisolon) bør der umiddelbart iværksættes farmakologisk behandling allerede ved en T-score ≤ -1,0. Patienter med kompressionsfrakturer i columna

Figur 2. Indikation for frakturprofylakse hos mænd og kvinder i behandling med systemisk glukokortikoid. Se tekst for supplerende oplysninger.



bør vurderes m.h.p. mulighed for at opnå tilskud til knogleanabolbehandling med teriparatid. Ved glukokortikoidinduceret osteoporose er der kun dokumenteret effekt (Evidensniveau I) af farmakologisk behandling med alendronat, etidronat, risedronat eller teriparatid [92-94].

Frakturprofylakse ved behandling med lokalt appliceret steroid

Patienter i behandling med lokalt appliceret GK bør tilrådes non-farmakologisk livsstilsintervention (Afsnit 8). Ved højdosisbehandling som f.eks. inhalationsbehandling med ≥ 800 μg beclometason per dag eller kutan brug af stærkt og meget stærkt virkende glukokortikoider i mere end 3 måneder anbefales det, at behandlende læge overvejer, om der bør foretages en DXA-scanning og iværksættes farmakologisk behandling ved T-score $\leq -2,5$ (Evidensniveau IV).

Opfølgning og behandlingsvarighed

Patienter i behandling med GK bør følges med en regelmæssig DXA-scanning. Behandling med bisfosfonat bør opretholdes i mindst 1 år efter ophør af behandling med GK. Mange af de patienter, som behandles med GK, har også andre risikofaktorer for fraktur (Tabel 1), hvorfor der ofte vil være indikation for fortsat behandling med et antiresorptivt lægemiddel.

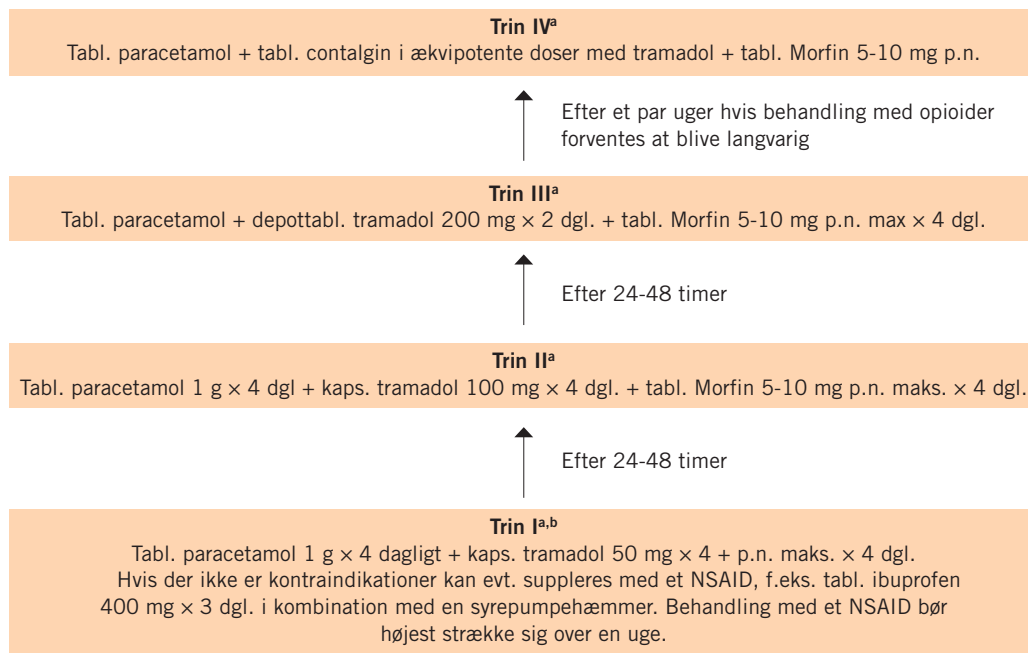
12. Smertebehandling

Smerte ved osteoporotiske kompressionsfrakturer i columna er typisk lokaliseret til frakturniveauet og har næsten aldrig radikulære kvaliteter, idet medulla og nerverødder sjældent påvirkes. Ved tegn på nerverodspåvirkning bør patienten udredes for ustabil fraktur og for anden årsag til smerterne. Smerterne opstår ofte akut og aftager som regel over uger til måneder. Ved multiple kompressionsfrakturer kan der opstå kroniske smerter.

12.1. Farmakologisk smertebehandling

Smerter fra kompressionsfrakturer i ryggen kan være vanskelige at behandle og underbehandles ofte [95]. Der foreligger ingen egentlige undersøgelser af smertebehandling ved osteoporose. Figur 3 viser forslag til strategi for analgetisk behandling af rygsmerter forårsaget af kompressionsfrakturer (Evidensniveau IV). Hensigten med smertebehandlingen er at opnå et acceptabelt niveau for funktionssmerter. Efter et nyligt rygsammenfald er det sjældent muligt at opnå smertefrihed, når patienten ikke er i hvile, navnlig ikke i de første dage til uger efter frakturen. I denne periode anbefales hyppige hvil på fladt leje. Egentlig sengeleje må frarådes, da immobilisation øger knogletabet. Blokadebehandling af sekundære myoser er sjældent indiceret og bør kun foretages af erfaren læge m.h.p. at undgå pneumothorax.

Figur 3. Forslag til farmakologisk smertebehandling af osteoporotiske kompressionsfrakturer i columna.



a) Behandling med både svage og stærke opioider suppleres altid med laksantia, initialt f.eks. med mixt. lactulose 15 ml \times 2 dgl.

b) I tilfælde af mildere kroniske rygsmerter kan man den første uge evt. forsøge behandling alene med tabl. paracetamol 1 g \times 4 dgl. forud for trin I.

13. Odontologi og osteoporose

12.2. Fysioterapi

Træning eller »mobilisering« anvendes, men der findes ingen træningsprogrammer med dokumenteret effekt. Erfaringsmæssigt er der smertelindrende effekt af træning i bassin, herunder varmtvandsbassin. Varme og kolde pakninger samt massage anvendes på nogle hospitalsafdelinger i den akutte fase, men effekten er ikke dokumenteret. Mulige effekter af akupunktur, laserterapi og transkutan nervestimulation (TNS) er ikke undersøgt hos patienter med osteoporose, og disse metoder kan ikke anbefales (Evidensniveau IV).

12.3. Korsetbehandling

Blødt støttekorset m.h.p. smertepalliering anvendes kun sjældent. I teorien stimuleres proprioceptionen således, at patienten undgår at komme ud i smertefulde yderstillinger. Effekten er aldrig undersøgt hos patienter med osteoporotiske sammenfald. Blødt støttekorset kan formentlig være en hjælp i den akutte fase, men er til mere besvær end gavn ved langvarigt brug. Stift støttekorset kan ikke anbefales, da det øger risikoen for knogletab (Evidensniveau IV).

12.4. Smerteklinik

I svære tilfælde kan patienter henvises til en smerteklinik. Her vil man ud over medicinjustering ofte kunne tilbyde kognitiv smerteterapi.

12.5. Perkutan vertebroplastik (PV) og kyphoplastik (PK)

Ved PV injiceres knoglecement transkutant gennem pediklerne ind i det frakturerede hvirvellegeme. PV kan i næsten alle tilfælde udføres i lokalbedøvelse, og patienterne kan mobiliseres efter få timer. PK adskiller sig fra PV ved, at man forud for installation af knoglecement ekspanderer det kollaberede hvirvellegeme ved hjælp af et ballonkateter, der er indført i hvirvellegemet. Begge metoder fører til en umiddelbar smertelindring, men i forhold til konventionel smertebehandling er der ikke forskel i smerteintensiteten efter 6 måneder [96]. Komplikationerne til indgrebet er sjældne, men omfatter alvorlige tilstande som cementudsivning til spinalkanal og rodkanaler, evt. kompliceret med nervekompression, samt cement-lungeemboli og blødninger. Langtidseffekten af PV og PK er ukendt, herunder om behandlingen øger risikoen for frakturer i nærliggende vertebrae.

PV og PK må indtil videre anses for at være eksperimentel behandling og bør derfor som hovedregel kun tilbydes patienter som led i veludvalgte videnskabelige undersøgelser.

Osteoporose er en systemisk knoglesygdom, som også afficere kæbeknoglerne. BMD i hofte og ryg korrelerer signifikant med mængden af knoglevæv i kæben [97]. I tværsnits- og kohortestudier er der påvist sammenhæng mellem BMD og forekomsten af periodontitis, kæbekamsatrofi og tandtab [98, 99]. Da lidelser i mundhulen og osteoporose imidlertid har sammenfaldende risikofaktorer som f.eks. rygning og mangel på D-vitamin kan sammenhængen imidlertid ikke siges at være entydigt dokumenteret. I et randomiseret kontrolleret forsøg er et dagligt tilskud gennem 3 år af 500 mg kalcium og 700 IE D-vitamin vist at føre til en signifikant reduceret risikoen for tandtab (RR 0,4; 95% KI 0,2-0,9) [100]. Mangel på D-vitamin er associeret med en øget risiko for fæstetab hos mænd og kvinder ældre end 50 år [101]. I randomiserede kontrollerede forsøg er behandling med alendronat vist at mindske både knogletabet hos patienter med lavt BMD og graden af periodontitisforandringer [102-105]. Odontologiske bivirkninger til behandling med bisfosfonater i de doser, der anvendes ved behandling af osteoporose i form af aseptisk kæbenekrose, er kun rapporteret i meget sjældne tilfælde (estimeret hos 1 ud af 10.000 til 1 ud af 100.000 patienter) [53].

Patienter med osteoporose bør tilrådes at opretholde en god mundhygiejne. Optimal behandling af osteoporose har muligvis positive effekter på tandsundheden (Evidensniveau IV).

14. Sociale støtteordninger

14.1. Medicintilskud

Ved behandling med antiresorptive eller knogleanabole lægemidler kan der søges om *enkelttilskud* til behandlingen hos Lægemiddelstyrelsen. Kriterierne for at opnå tilskud revideres jævnligt. De aktuelle kriterier (Tabel 9 + 10) er anført både på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside samt i Lægemiddelkataloget under de enkelte præparater. Hvis en patients samlede egenbetaling til medicin på årsbasis overstiger 3.270 kr (år 2008-niveau) bør der tillige søges om *kronikertilskud* – f.eks. ved behandling med Forsteo® eller Preotact®. Der ydes ikke offentligt tilskud til kalcium- og D-vitamin-præparater, men patienter, som er medlem af Sygeforsikringen Danmark, kan ofte få refunderet en del af udgiften, hvis præparaterne er udskrevet på recept.

14.2. Hjælpemidler

Ved behov for stok, rollator, tang o.l. kan der søges om kommunalt tilskud. På www.social.dk findes vejledning om støtte til hjælpemidler og forbrugsgoder.

14.3. Genoptræning

For indlagte patienter skal der ved behov laves en genoptræningsplan før udskrivelse, hvorefter patienten kan få træning ved mobile fysioterapeuter. Ikke indlagte patienter kan via den kommunale visitationsenhed henvises til fysio- og ergoterapi i lokalcenterregi. Osteoporose er ikke omfattet af kriterierne for vederlagsfri fysioterapi. På www.sum.dk findes oplysninger om bl.a. genoptræning og anden fysisk træning i regionerne.

14.4. Revalidering/fleksjob

Ved behov herfor rettes der henvendelse til en kommunal sagsbehandler.

14.5. Rekreationsophold

Ved funktionstab i bevægeapparatet kan bopælsregionen dække udgifter til behandling og pleje ved rekreationsophold (jf. lov om frit sygehusvalg). Befordringsudgifter afholdes af patienten selv. Sygeforsikringen Danmark yder tilskud til kur- og rekreationsophold efter længere tids sygdomsbehandling. Der findes en liste over rekreationssteder på Sygesikringen Danmarks hjemmeside (www.sygeforsikring.dk).

15. Organisation af indsatsen

Det er et stort problem, at en betydelig del af befolkningen, som ifølge de generelle anbefalinger burde tilbydes undersøgelse for osteoporose, aldrig når frem til denne. Ligeledes er det et problem, at en del patienter med behov for behandling, aldrig påbegynder eller fuldfører en sådan behandling. Organisation af indsatsen over for osteoporose bør tilstræbe at ændre på disse forhold og bør tilpasses lokale rutiner og procedurer.

Indsatsen mod osteoporose bør sigte mod:

- at øge antallet af undersøgelser af personer med risiko for osteoporose
- at tilvejebringe et rationelt og kvalitetssikret undersøgelsesapparat
- at udarbejde ensartede forebyggelses- og behandlingsanbefalinger
- at dokumentere indsatsen
- at sikre en fortsat opdatering i takt med udviklingen inden for feltet

15.1. Opsporing af personer med risikofaktorer for udvikling af osteoporose

Sygdommens hyppighed gør, at en generel og løbende oplysningskampagne over for befolkningen er nødvendig – i denne sammenhæng har patientforeningen også en væsentlig rolle.

Patientforløbsprogrammer kan være med til at sikre, at patienter med risikofaktorer modtager relevant udredning og behandling. Særlig opmærksomhed bør rettes mod patienter med lavenergifrakture og patienter i behandling med glukokortikoid.

15.2. Organisering af specialistfunktion

DKMS anbefaler, at en samlet vurdering af DXA-scanning, risikoforhold og behandlingsanbefalinger foretages af speciallæge eller læge med særlig interesse for osteoporose, hvorefter evt. opstart af behandling kan foregå ved henvisende læge.

15.3. Tilskudsregler

I Danmark er skal der søges om individuelt tilskud til osteoporosebehandling. På sigt vil det angiveligt være hensigtsmæssigt at tildele generelt tilskud til antiresorptive lægemidler for at lempe det administrative arbejde. Derimod vurderes tilskudsreglerne for anabol behandling fortsat at være hensigtsmæssige.

15.4. Patientmedinddragelse

Bekæmpelse af en livsstilssygdom som osteoporose kræver en stor pædagogisk indsats. Dette kan gøre på individuel basis såvel som i patientskoler. DKMS anbefaler, at der indføres patientskoler med et tværfagligt undervisningsteam.

16. Osteoporoseforeningen

Patienter skal selv søge viden om knogleskørhed – og viden kan de bl.a. få hos Osteoporoseforeningen. Det er aldrig let at blive diagnosticeret og skulle leve med en kronisk sygdom som osteoporose. I forbindelse hermed har patientforeninger en væsentlig funktion. Gennem jævnlige møder i lokalforeninger bidrager Osteoporoseforeningen med formidling af viden om osteoporose til sine medlemmer. Væsentligt er det også, at foreningens medlemmer herved mødes og kan tale sammen om fælles problemer. Medlemmer af Osteoporoseforeningen modtager 4 × årligt bladet »Apropos«, som orienterer om kommende arrangementer, behandlingsmuligheder, erfaringer m.v. Medlemmer kan tillige frit benytte foreningens lægetelefon og diætisttelefon.

Et medlemskab koster 225 kr./år.

Er man pensionist, er kontingentet 150 kr./år.

Kontakt for yderligere oplysninger vedr.

Osteoporoseforeningen,
Park Alle 5, 1, 8000 Århus C
Tlf. 8613 9111 – mandag-torsdag
E-mail: info@osteoporose-f.dk
www.osteoporoseforeningen.dk

Potentielle interessekonflikter

Iht. Lægemiddelstyrelsens vejledning om lægers og tandlægers pligt til at søge om tilladelse til at være tilknyttet en lægemiddelvirksomhed, har forfatterne til denne vejledning informeret Dansk Knoglemedicinsk Selskab om nedenstående mulige interessekonflikter pr. 26.11.08:

Lars Rejnmark: Ingen

Bo Abrahamsen: Konsulent for Novartis, Nycomed Danmark og Servier Danmark

Charlotte Ejersted: Ingen

Lars Hyldstrup: Forsker og konsulent for Amgen, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Nycomed, Roche og Servier

Jens-Erik Beck Jensen: Forsker, konsulent og foredragsholder for Amgen, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Nycomed, Roche og Servier

Ole Rintek Madsen: Konsulent for Abbott og Eli Lilly

Leif Mosekilde: Ingen

Peter Schwarz: Forsknings samarbejde med Eli Lilly Danmark, Novartis Healthcare A/S; Amgen og Merck Sharp & Dohme

Peter Vestergaard: Investigator for Bayer Schering Pharma og Servier

Bente Langdahl: Investigator, konsulent og foredragsholder for Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Nycomed, Pfizer, Roche, Amgen og Servier

Litteratur

- Pedersen T, Gluud CN, Gotzsche PC, Matzen P, Wille-Jørgensen PA. Hvad er evidensbaseret medicin? *Ugeskr Laeger* 2001; 163:3769-3772.
- Anon. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-650.
- McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, McQuillan C. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2003; 14:1028-1034.
- Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-1141.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1-9.
- Makovey J, Nguyen TV, Naganathan V, Wark JD, Sambrook PN. Genetic Effects on Bone Loss in Peri- and Postmenopausal Women: A Longitudinal Twin Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22:1773-1780.
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80:706-710.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1185-1194.
- Leslie WD, Tsang JF, Caetano PA, Lix LM, for the Manitoba Bone Density Program. Effectiveness of Bone Density Measurement for Predicting Osteoporotic Fractures in Clinical Practice. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92:77-81.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:905-916.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, III. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23:279-302.
- Vestergaard P. Fracture risk secondary to disease [Thesis]. Aarhus: Fællestrykkeriet for Sundhedsvidenskab; 2003.
- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:115-34, vii.
- Nielsen LR, Vestergaard P, Mosekilde L. [Drugs with side effects affecting calcium homeostasis, bone metabolism and risk of fractures]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167:1026-1030.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 2005; 16:134-141.
- Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208.
- Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL, Fink HA, Cummings SR, Nevitt MC et al. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1479-1486.
- van der KM, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1172-1180.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-162.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254:572-583.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:737-742.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-1259.
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007; 83:509-517.
- Abrahamsen B, Nissen N, Hermann AP, Hansen B, Barenholdt O, Vestergaard P et al. When should densitometry be repeated in healthy peri- and postmenopausal women: the Danish osteoporosis prevention study. *J Bone Miner Res* 2002; 17:2061-2067.
- Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, Luckey MM, Downs J, Lentle BC. Precision Assessment and Radiation Safety for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry: Position Paper of the International Society for Clinical Densitometry. *Journal of Clinical Densitometry* 2005; 8:371-378.
- Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L et al. Vertebral Fracture Assessment: The 2005 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry* 2006; 9:37-46.
- Peh WC, Khong PL, Yin Y, Ho WY, Evans NS, Gilula LA et al. Imaging of pelvic insufficiency fractures. *Radiographics* 1996; 16:335-348.
- Weber M, Hasler P, Gerber H. Insufficiency fractures of the sacrum. Twenty cases and review of the literature. *Spine* 1993; 18:2507-2512.
- Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER, Moosgaard B, Heickendorff L. [Vitamin D deficiency. Definition and prevalence in Denmark]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167:29-33.
- 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. *The Lancet* 2007; 370:657-666.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85:1586-1591.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:1730-1737.
- Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669-683.
- Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000340.
- Close JC, Hooper R, Glucksman E, Jackson SH, SWIFT CG. Predictors of falls in a high risk population: results from the prevention of falls in the elderly trial (PROFET). *Emerg Med J* 2003; 20:421-425.
- Sundhedsstyrelsen. Faldpatienter i den kliniske hverdag - rådgivning fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen; 2006.
- Mazess RB, Whedon GD. Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int* 1983; 35:265-267.
- Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:119-126.
- Schwarz P. Physical activity and bone strength. *Scand J Med Sci Sports* 2004; 14:1.
- Palombaro KM. Effects of walking-only interventions on bone mineral density at various skeletal sites: a meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther* 2005; 28:102-107.
- Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2006; 17:1225-1240.
- Hoidrup S, Sorensen TI, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M. Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 154:60-68.
- Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and Leisure-Time Activity and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002; 288:2300-2306.
- Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341:11-13.
- Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001255.
- Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To Drink or Not to Drink: How Are Alcohol, Caffeine and Past Smoking Related to Bone Mineral Density in Elderly Women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21:536-544.
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V et al. II. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. *Endocr Rev* 2002; 23:508-516.
- Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et al. III. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:517-523.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; NEJMoa074941.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S et al. Treatment With Once-Weekly Alendronate 70 mg Compared With Once-Weekly Risedronate 35 mg in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Double-Blind Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20:141-151.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; 0:1-45.
- Eitinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J et al. IV. Meta-Analysis of Raloxifene for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:524-528.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A et al.

- Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20:1514-1524.
57. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al. The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results From the MORE Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999; 281:2189-2197.
 58. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M et al. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-137.
 59. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-Benefit Profile for Raloxifene: 4-Year Data From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Randomized Trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19:1270-1275.
 60. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barridos J, Gaines K et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004; 255:503-511.
 61. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1113-1120.
 62. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005326.
 63. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology* 2008; 47:iv20-iv22.
 64. Blake GM, Lewiecki EM, Kendler DL, Fogelman I. A Review of Strontium Ranelate and Its Effect on DXA Scans. *Journal of Clinical Densitometry* 2007; 10:113-119.
 65. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-3081.
 66. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol* 2007; 74:438-447.
 67. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of Action and Therapeutic Potential of Strontium in Bone. *Calcified Tissue International* 2001; 69:121-129.
 68. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
 69. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-339.
 70. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez-Perez A et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
 71. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:2-12.
 72. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B et al. VI. Meta-Analysis of Calcitonin for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:540-551.
 73. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N et al. VIII: Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocr Rev* 2002; 23:560-569.
 74. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-2897.
 75. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
 76. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:516-526.
 77. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005; 76:167-175.
 78. Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk - a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2008; 19:257-268.
 79. Khosla S, Melton LJ, III. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007; 356:2293-2300.
 80. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention DaT. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2001; 285:785-795.
 81. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350:482-492.
 82. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
 83. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Lewis S, Quandt SA et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment: The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2006; 296:2927-2938.
 84. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1013-1022.
 85. Yood RA, Emami S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Komplians with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:965-968.
 86. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis International* 2007; 18:1319-1328.
 87. Gennari C, Imbimbo B. Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:592-593.
 88. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, Leboff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345:941-947.
 89. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-787.
 90. Vestergaard P, Olsen ML, Paaske JS, Rejnmark L, Toft SH, Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* 2003; 254:486-493.
 91. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med* 2005; 257:374-384.
 92. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-211.
 93. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11:iii-xi, 1.
 94. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-2039.
 95. Madsen OR, Andersen MO, Sorensen LH, Egsmose C. Smertebehandling ved osteoporotiske sammenfald. *Ugeskr Laeger* 2005; 167:891-894.
 96. Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A, Granizo JJ, de M, I, Rossi RE et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine* 2006; 31:1113-1118.
 97. Jeffcoat M. The Association Between Osteoporosis and Oral Bone Loss. *Journal of Periodontology* 2005; 76:2125-2132.
 98. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996; 67:1076-1084.
 99. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003; 32:105-110.
 100. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *The American Journal of Medicine* 2001; 111:452-456.
 101. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84:18-28.
 102. Rocha M, Nava LE, Vazquez dT, Sanchez-Marin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2001; 72:204-209.
 103. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, Genco R, Lombardi A. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007; 9:70-76.
 104. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004; 75:1579-1585.
 105. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY et al. Bisphosphonate Therapy Improves the Outcome of Conventional Periodontal Treatment: Results of a 12-Month, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Periodontology* 2005; 76:1113-1122.

