

Terapianbefaling:



Behandling av osteoporose



Terapianbefaling

Behandling av osteoporose

Utgiver

Statens legemiddelverk

Sven Oftedals vei 6, N-0950 Oslo

Telefon sentralbord: +47 22 89 77 00

Telefon redaksjon: +47 22 89 77 26

Telefaks: +47 22 89 77 99

E-post redaksjon: terapi@legemiddelverket.no

Ansvarlig redaktør

direktør Gro Ramsten Wesenberg

Faglig redaktør

seniorrådgiver William Bredal

Redaksjon

seniorrådgiver William Bredal

konsulent Inger Vågen

konsulent Heidi Reinnel

Opplag: 10 500

Grafisk utforming: Uniform/Statens legemiddelverk

Dekorfoto: Laszlo Borka

Papir: Munken Elk, 90 gram/Invercote G, 250 gram

Sats og trykk: Optimal a.s.

Distribusjon: Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

Abonnementet er gratis. Bestilling av abonnement og melding om ny adresse rettes til:

Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon

att. Rita Eklund

Postboks 6 Leirdal

N-1008 Oslo

Telefon: +47 22 30 50 06

Telefaks: + 47 22 30 50 66

ISSN 1502-2692

Elektronisk versjon:

http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte_terapi.htm

Ettertrykk tillatt med kildeangivelse



Merknader

- Det er tilstrebet at doseringsanvisninger og bruksmåte for omtalte medikamenter er i tråd med den generelle oppfatning og utvikling innen fagfeltet. Nye studier og erfaring kan føre til at anbefalinger over tid vil endre seg. Dette gjelder særlig nye medikamenter og nye behandlingsprinsipper.
- Terapianbefalingen er av generell karakter og er rådgivende for behandlingen av en pasientgruppe. Behandlingen av den enkelte pasient må tilpasses individuelt.
- I en del situasjoner vil anbefalingene angi bruk som ikke dekkes i gjeldende preparatomtaler. Det er likevel viktig at forskriverne i hvert enkelt tilfelle gjør seg kjent med preparatomtalen, da det ofte finnes generelle råd som bør følges også ved bruk på ikke godkjent indikasjon.
- Anbefalingene på side 5–20 er et resultat av felles diskusjon og gruppearbeid, men er ikke basert på formell konsensus. Anbefalingene er evidensgradert i henhold til retningslinjene på side 20.
- Vedleggene på side 21–82 inneholder informasjon som ligger til grunn for anbefalingene, og den enkelte forfatter står faglig ansvarlig for innholdet. Synspunktene deles ikke nødvendigvis av ekspertpanelet som helhet.

Innhold

Terapi anbefaling

Definisjoner	5
Fraktur epidemiologi	5
Eitologi	6
Patofysiologi	6
Diagnostikk	7
Menn med osteoporose	9
Medikamentoversikt	9
Kostnader forbundet med osteoporose	15
Forebygging av osteoporoserelaterte brudd	16
Hvem skal ha legemiddelbehandling	16
Behandling av kvinner med osteoporose	17
Hvor lenge skal behandlingen foregå?	18
Screening	18
Hvem skal behandle?	18

Vedlegg

1. Joakimsen RM. Genetikk, epidemiologi, risikofaktorer og patogenese ved osteoporose	21
2. Ljunggren Ö. Bendensiometri.	24
3. Åkesson K. Biokemiske markører og laboratoriediagnostik.	27
4. Syversen U. Osteoporosis in men.	31
5. Nilsen KH. Sekundær osteoporose.	39
6. Palmér M. Bisfosfonatbehandling av osteoporos	46
7. Bollerslev J. Estrogens and estrogen-related agents in the treatment of osteoporosis	54
8. Meyer H. Calcium and vitamin D in osteoporosis	60
9. Mellström D. Utredning og behandling av osteoporos hos äldre med fraktur	64
10. Ljunggren Ö. Framtida osteoporosbehandling	70
11. Möller M. Ikke-medikamentell profylax og behandling vid osteoporosbehandling	74
12. Johnell O. Health economy aspects on osteoporosis and treatment of osteoporosis	79
13. Program og deltakere.	83

Definisjoner

Osteoporose er definert som en systemisk skjelettsykdom, karakterisert ved lav benmasse og endret mikroarkitektur med nedsatt knokkelstyrke og økt risiko for brudd som følge (American Journal of Medicine, 1991). Den kliniske manifestasjonen av osteoporose er «lavenergibrudd» (for eksempel brudd ved fall fra stående stilling). De hyppigste typene brudd er:

- vertebrale brudd
- lårhalsbrudd
- underarmsbrudd

En arbeidsgruppe nedsatt av Verdens helseorganisasjon (WHO) i 1994 har gitt følgende operasjonelle definisjoner basert på benmassemålinger hos hvite kvinner:

Normal benmasse: Benmasse (BMD/ BMC) større enn 1 standardavvik under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner (T-score > -1).

Lav benmasse (osteopeni): Benmasse (BMD/BMC) i området 1 til 2,5 standardavvik under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner ($-1 > \text{T-score} > -2,5$).

Osteoporose: Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner (T-score $\leq -2,5$).

Etablert osteoporose (ofte kalt uttalt eller klinisk manifest osteoporose): Benmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner, og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).

Definisjonen gjelder måling med DXA i hofte eller rygg, eller måling med SXA i håndledd. Det finnes ingen tilsvarende operasjonell definisjon for osteoporose hos menn. Vi betrakter osteoporose etter denne definisjonen som en risikofaktor for brudd, og ikke som en sykdom. Forekomst av denne risikofaktoren i Sverige er anslått i Tabell 1.

Frakturepidemiologi

Forekomsten av brudd har økt dramatisk i løpet av de siste femti år i den vestlige verden, og dette gjelder de fleste typer brudd. Økningen kommer delvis av at det er flere eldre i befolkningen, men det har også vært en økning uavhengig av alder (flere brudd

Ordforklaringer

BMC: Bone mineral content (i gram)

BMD: Bone mineral density (i gram/cm²), BMC-korrigert for knokkelstørrelsen

DXA: Dual x-ray absorptiometry

SXA: Single x-ray absorptiometry

BMI: Body mass index = vekt/høyde²

NNT: Number needed to treat = indikerer antall pasienter som må behandles for å unngå en hendelse i en gitt tidsperiode

Tabell 1. Andel av kvinner i Sverige med diagnosen osteoporose (etter WHO's definisjon). Kilde: SBU-rapport 127

	Aldersgruppe			
	50–59 år	60–69 år	70–79 år	80–89 år
Ved måling i lårhals	7 %	22 %	31 %	36 %
Ved måling i ryggstøyle	13 %	36 %	43 %	33 %

blant dagens 80-åringer enn blant 80-åringer i 1950), og da særlig blant de eldste. Forekomsten av de fleste typer brudd øker bratt med alder hos både kvinner og menn. Innen hvert alderstrinn er forekomsten av lårhalsbrudd cirka dobbelt så høyt blant kvinner som blant menn. Skandinavia er det området i verden med høyest forekomst av benbrudd. Årsakene til dette er ikke tilfredsstillende kartlagt. I Tabell 2 angis det årlige estimerte antall lårhalsbrudd og underarmsbrudd i Norge og Sverige.

Etiologi

Etiologien bak et benbrudd kan grovt deles inn i fire hovedfaktorer:

1. Faktorer som øker sannsynligheten for et traume (som i over 90 % skyldes fall): For eksempel svimmelhet, bruk av sedativa, dårlig balanse, men også snublefeller i miljøet og bratte og glatte veier.
2. Selve traumat: Energi involvert, mekanistiske forhold (for eksempel vil et fall sideveis mot hoften gi høyere risiko for lårhalsbrudd enn fall fremover).
3. Skjelettets evne til å motstå et traume. Dette omfatter både skjelettets masse, geometri og størrelse.
4. Beskyttelse: For eksempel bløtdelsvev eller polstring som beskytter skjelettet, muskelkraftens energiabsorpsjon.

Patofysiologi

Etter at skjelettet er ferdig modellert, gjennomgår benvevet en kontinuerlig utskiftningsprosess (remodellering) som medvirker til å opprettholde den biomekaniske styrke.

Tabell 2. Estimert årlig antall lårhalsbrudd og underarmsbrudd i Norge og Sverige

	Lårhalsbrudd	Underarmsbrudd
Norge	9 000	13 500
Sverige	18 000	25 000

Den maksimale benmasse oppnås i 20–30-årsalderen hos både kvinner og menn. Deretter minker benmassen kontinuerlig, basert på en ubalanse i remodelleringsprosessen ved at benresorpsjonen kvantitativt overgår formasjonen. En forståelse av benremodellering er essensielt for utvikling av nye legemidler.

Ved primær osteoporose er den negative remodelleringsbalansen aksentuert av en øket omsetning («turn-over»), som umiddelbart postmenopausalt er relatert til østrogenbortfall. Det finnes her en økt resorpsjonsdybde og økt utbredelse av resorptive overflater samtidig som det foreligger en relativ formativ ubalanse. De primære osteoporotiske forandringer er mest uttalt i det metabolsk mest aktive trabekulære benvev. Irreversibelt tap oppstår ved perforasjon av trabeklene. Bentapet i både trabekulært og kortikalt ben etter 65-årsalderen skjer i samme utstrekning hos begge kjønn. I denne aldersgruppen vil svikt i D-vitaminsyntese og -aktivering, samt forandringer i andre hormonsystem kunne være av betydning.

Sekundær osteoporose er osteoporose forårsaket indirekte av underliggende sykdommer, som for eksempel cøliaki, hypertyreose eller hyperparatyreoidisme, eller legemiddelterapi som kortikosteroider.

Diagnostikk

Målsetning

Hensikten med utredningen er:

1. Å kvantifisere risiko for brudd i fremtiden
2. Å påvise årsakene til eventuell osteoporose
3. Å identifisere personer med osteoporose ifølge WHO's definisjon

Metoder

Klinisk vurdering

Klinisk vurdering inkluderer:

- opplysninger om kliniske risikofaktorer for brudd
- klinisk undersøkelse (inkludert høyde og vekt) for å utelukke andre sykdommer
- vurdering av ryggens anatomi og funksjon (kyfose/skoliose), samt andre følgetilstander etter brudd
- vurdering av pasientens smerter og funksjon

Røntgenundersøkelse av torakolumbalcolumna

Gjøres hos pasienter med mistanke om ryggbrudd, for eksempel ved høydereduksjon > 3 cm før 70 års alder eller > 5 cm etter 70 års alder, samt markerte smerter i ryggen.

Røntgen vil også være til hjelp når man skal bedømme resultatene av benmassemåling i lumbaldelen, ettersom lumbalcolumna ofte kan være vanskelig å vurdere på grunn av virvelbrudd, spondylartrose og deformiteter hos eldre.

Måling av benmasse

Benmasse kan måles med en rekke ulike teknikker:

- DXA (dual x-ray absorptiometry) med måling av hofter og lumbalcolumna er den best dokumenterte metoden. En ulempe med måling av lumbalcolumna er at det hos eldre ofte er degenerative forandringer i ryggen, noe som gjør det vanskelig å tolke

benmasseverdiene. I de fleste randomiserte kliniske behandlingsstudiene med brudd som endepunkt har denne metoden vært benyttet. Det er foreslått å bruke DXA-måling av hofte som gullstandard for benmassemålinger.

- SXA (Single x-ray absorptiometry) måling i underarm er en teknikk som tidligere var vanlig. Epidemiologiske data viser at disse verdiene kan benyttes for å anslå risiko for fraktur. Diagnosen osteoporose kan stilles med denne teknikken. Imidlertid er den i dag ikke så ofte benyttet, og den har heller ikke vært benyttet for å måle benmasse i større behandlingsstudier.
- QCT (quantitative computer tomography) kan også brukes til bestemmelse av benmasse. Fordelen med denne teknikken er at man får en sann densitometrisk verdi (g/cm^3). Imidlertid er heller ikke denne teknikken brukt så ofte på grunn av stor stråledose og lav tilgjengelighet.
- Ultralydsundersøkelse av hælbenet er en utbredt måleteknikk, som ikke måler benmasse, men andre egenskaper som er relatert til bruddrisiko. For ultralyds-målinger finnes det epidemiologiske data som viser at disse verdiene kan brukes for å predikere risiko for hoftebrudd. Imidlertid foreligger ingen data fra behandlingsstudier, eller fra oppfølging av antiresorptiv behandling.
- Magnetresonans. Magnetresonansteknikker for å undersøke skjelettet er under utvikling i dag.

Resultater fra benmassemålinger må alltid settes inn i en klinisk sammenheng.

Laboratoriediagnostikk for å påvise bruddrisiko

Det finnes i dag ingen laborietester av blod eller urin («benmarkører») som er egnet for diagnostisering av osteoporose, eller som entydig kan klassifisere den enkelte pasient til en høyrisikogruppe. Benmarkører har vært benyttet til å skille grupper med ulik risiko for brudd og monitorering av behandling, men på grunn av stor biologisk og analytisk variasjon kan de ikke benyttes for å beskrive bruddrisiko hos enkeltindivider.

Forslag til videre diagnostikk ved påvist osteoporose

Laboratoriediagnostikk med henblikk på sekundær osteoporose

Det er viktig å vurdere muligheten for sekundær osteoporose. Dersom en samlet klinisk vurdering gir mistanke om sekundær osteoporose, bør det gjøres en biokjemisk utredning for å bekrefte eller avkrefte de aktuelle differensialdiagnoser. Benbiopsi med histomorfometri kan være nyttig i utredningen av spesielle pasienter, for eksempel ved mistanke om osteomalasi.

Hvem skal vurderes?

Det er ikke grunnlag for å anbefale generell screening med måling av benmasse hos alle kvinner ved menopause. Hos postmenopausale kvinner og eldre menn vil det imidlertid være aktuelt å utrede pasienter med økt klinisk risiko for osteoporose, med utgangspunkt i risikofaktorene som er angitt nedenfor. Vi anbefaler å utrede pasienter med minst én sterk risikofaktor og/eller to svake risikofaktorer. Måling av benmasse bør bare utføres hvis resultatet vil påvirke valg av behandling.

Risikofaktorer

Sterke risikofaktorer:

- Lavenergi-brudd etter fylte 50 år
- Langvarig (> 6 måneder) peroral kortikosteroidbehandling

Svake risikofaktorer:

- Lav BMI (BMI < 20–21) og/eller betydelig vekttap
- Røyking
- Mor med lårhalsbrudd
- Tidlig menopause (< 45 år)
- Falltendens (for eksempel 1–2 fall per år)

Bruddrisikoen, og indikasjonen for utredning og behandling, øker med økende antall risikofaktorer og med økende alder. Man kan i dag ikke lage en entydig risikoscore på grunnlag av de nevnte risikofaktorer, men den anbefalte tilnærming vil gi legen en antydning om pasientens bruddrisiko. Hvis det foreligger sykdom eller medikamentforbruk som ytterligere øker risikoen (se nedenfor), forsterkes indikasjonene med hensyn til videre utredning og eventuell behandling:

- langvarig bruk av spesielle medikamenter (heparin (> 3 måneder), antiepileptika (barbiturater, fentyoin), immunmodulerende legemidler, suppressjonsdoser av tyroksin, kortikosteroider)
- sykdommer med økt risiko for sekundær osteoporose (for eksempel reumatoid artritt, gastrointestinale sykdommer, primær hyperparatyroidisme)
- langvarige (> 6 måneder) amenorétilstander hos kvinner i fertil alder

Menn med osteoporose

Det er ikke enighet om en operasjonell definisjon av osteoporose hos menn, men data tyder på at forholdet mellom benmasse og bruddrisiko synes å være tilsvarende hos menn som hos kvinner. Kunnskap om risikofaktorer for idiopatisk osteoporose hos yngre og middelaldrende menn er begrenset. Data tyder imidlertid på at forholdet mellom benmasse målt med DXA og risiko for brudd er sammenlignbart for menn og kvinner. Det har derfor blitt klinisk praksis å benytte T-score $-2,5$ (beregnet fra unge kvinner), og forekomst av lavenergiutløst brudd som grunnlag for å stille diagnosen etablert osteoporose hos menn. Den relative forekomsten av sekundær osteoporose (blant annet hypogonadisme, behandling med kortikosteroider, alkoholisme) er antagelig høyere hos menn med brudd enn hos kvinner med brudd. Det anbefales benmassemåling ved mistanke om sekundær osteoporose, videre må utredning og behandling av menn skje på individuell basis.

Medikamentoversikt

For at et legemiddel skal kunne tas i bruk ved behandling av osteoporose, må det ha vist en forebyggende effekt mot brudd. Økning i benmineraltetthet skal også være do-

kumentert, og benvevet skal ha normal histologi. Prekliniske studier skal inneholde data om histologi og biomekaniske egenskaper.

I tillegg til effekter på skjelettet har noen av de omtalte medikamentene effekter på brystvev og/eller hjerte-kar. Det er derfor viktig at man bedømmer den totale helseprofilen hos den enkelte pasient før man velger behandling for osteoporose.

De spesifikke medikamentene som brukes ved osteoporose kan deles inn i resorpsjonshemmende og formasjonsstimulerende preparater. Til de første regnes østrogener, østrogenlignende substanser, bisfosfonater, kalsitonin og antagelig også hydroksylerte D-vitaminer. Til de siste regnes fluorider, PTH og veksthormon, men ingen av disse er godkjent for behandling av osteoporose. Effekten av anabole steroider er usikker; sannsynligvis er de formasjonstimulerende. Dokumentasjon av effekten av anabole steroider oppfyller ikke dagens krav til dokumentasjon.

Kalsium og vitamin D

- Kalsium og vitamin D regnes ikke til de spesifikke osteoporosemedikamentene.
- Dersom dagsbehovet ikke anses å være dekket (Tabell 3), anbefales et basistilskudd for å forhindre mangeltilstand (i tillegg til den spesifikke osteoporosebehandlingen):
Kalsium: 500–1000 mg/dag
Vitamin D: 400–800 IE/dag (tilsvarer 10–20 µg) (anbefalingsgrad A).
- I to randomiserte studier er det vist at tilskudd av kalsium og D-vitamin reduserte forekomsten av lårhalsbrudd og andre non-vertebrale brudd både hos eldre hjemmeboende og kvinner på alders- og sykehjem (evidensgrad 1a).

Tabell 3. Dagsbehov av og gode kostkilder for vitamin D og kalsium

	Vitamin D	Kalsium
<i>Normalt dagsbehov til voksne*</i>	Kvinner: 5 µg Gravide og ammende: 10 µg Kvinner > 60 år: 10 µg Menn: 5 µg Menn > 60 år: 10 µg	Kvinner: 800 mg Gravide: 900 mg Ammende: 1200 mg Menn: 800 mg
<i>Gode kostkilder</i>	Tran: 5 ml (apotekets måleskje) inneholder 10 µg vitamin D. Margarin og smør er tilsatt 8 µg vitamin D per 100 g. Fet fisk, for eksempel kveite, laks, ørret, makrell og sild. Vitamin D-innholdet varierer med fiske-slag og fangsttid. «Ekstra lett» lettmelet er tilsatt vitamin D 0,6 µg per glass (1,5 dl).	Melk og melkeprodukter: kumelk (alle typer, magre og fete) inneholder cirka 100 mg kalsium per 100 ml, for eksempel 1 glass melk (1,5 dl) inneholder 150 mg kalsium. Brun ost: cirka 500 mg per 100 g. Gul ost: cirka 800 mg per 100 g, for eksempel inneholder 10 skiver skåret med høvel (100 g) cirka 800 mg kalsium.

* Kilde: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet

- Dersom det basale kalsiumbehovet ikke er dekket vil det føre til sekundær hyperparatyreoidisme, som bidrar til osteoporose hos gamle. Lave D-vitaminsnivåer gir redusert kalsiumabsorpsjon fra tarm og osteomalasi. Kalsiumabsorpsjonen og følsomheten for D-vitamin avtar med økende alder. Det er også nedsatt absorpsjon av kalsium i forbindelse med kortikosteroidbehandling. Hos eldre er det påvist sterkt varierende D-vitaminsnivåer, og mangeltilstander forekommer hyppig. I to randomiserte kliniske studier er det ikke vist effekt på risiko for brudd ved behandling med vitamin D alene (evidensgrad 1b). Hos pasienter med lårhalsbrudd har man påvist osteomalasi som årsak til bruddet. En metaanalyse har vist at tilskudd av kalsium vil gi en moderat reduksjon i benmassetapet (evidensgrad 1a).
- Det er påvist effekt på benmasse av ekstra kalsiumtilskudd eller D-vitaminskudd den første tiden etter menopausen, men det er ikke vist at dette reduserer risiko for brudd.
- I anbefalte doser (D-vitamin $\leq 50 \mu\text{g} = 2000 \text{ IE}$ per dag) har kalsium og vitamin D ingen alvorlige bivirkninger, men s-kalsium bør kontrolleres før behandling med vitamin D.

Østrogen

- Østrogenets virkningsmekanisme er i hovedsak antiresorptiv.
- Etter menopausen normaliseres den økte benomsetningen ved østrogen substitusjon. Dette fører til redusert bentap og en økning i benmineraltettheten, uten at benvevets histologiske karakteristika kompromitteres.
- Et stort antall ulike epidemiologiske studier gir holdepunkter for at østrogenbruk reduserer forekomst av radiusfrakturer og lårhalsbrudd med omtrent 50 % (evidensgrad 2a). Effekten synes å inntre raskt, men avtar også raskt hvis behandlingen avsluttes. Det er nylig publisert randomiserte prospektive studier, men resultatene er ikke konklusive.
- Anbefalte doser for konjungerte østrogen er 0,625 mg/dag (ikke markedsføringstillatelse i Norge), for peroralt østradiol 1–2 mg/dag, og for transdermalt østradiol 50–100 μg per 24 timer. Effekt og bivirkninger av allerede påbegynt østrogenbehandling hos de over 65 år er uavklart. I noen studier er effekt på benmasse påvist med svært lave doser.
- Hos yngre kvinner med amenoré kan vanlige lavdose, kombinerte p-piller benyttes. Disse vil sannsynligvis beskytte mot bentap, men dokumentasjonen er sparsom.
- Østriol i vanlige doser har ingen dokumentert effekt på benmetabolismen.
- For å hindre hyperplasi og malign neoplasi i endometriet, må det gis tilleggshandling med gestagener, enten kontinuerlig eller intermitterende.
- Effekten av østrogenbehandling på utvikling av hjerte-karsykdom er uavklart.
- Langtidsbehandling med østrogen gir en noe økt risiko for brystkreft (evidensgrad 2a). På kort sikt gir behandlingen cirka tre ganger økt risiko for venøs tromboembolisk sykdom (evidensgrad 1b).
- Tibolon har østrogenlignende effekt på benvev. Det foreligger ingen data for effekt på brudd.

Tabell 4. Effekt av farmakologisk behandling på bruddforekomst ved osteoporose. Sammenstilling av de viktigste studiene

Preparat/ studie/ referanse	Antall pasienter/ middelalder (range)/ forekomst av tidligere brudd	Relativ risiko (95 % konfi- densintervall)	"Number needed to treat" (NNT)*	Kommentar
<i>Alendronat</i> FIT 1 (ref 1)	2027/ 71 (55–81)/ Ja	Vertebrale brudd, totalt 0,53 (0,41–0,68) Symptomgivende vertebrale brudd 0,45 (0,27–0,72) Underarmsbrudd 0,52 (0,31–0,87) Lårhalsbrudd 0,49 (0,23–0,99)	Vertebrale brudd, totalt 14 Symptomgivende vertebrale brudd, 37 Underarmsbrudd, 48 Lårhalsbrudd, 91 Symptomgivende brudd, totalt 22	Studie av høy kvalitet der man hos pasienter med tidligere vertebrale brudd fant god effekt med hensyn til å forebygge nye vertebrale brudd. Med hensyn til øvrige brudd var antall brudd lavt og NNT er usikre. For lårhalsbrudd hadde det vært nok med bare ett ytterligere brudd i kontrollgruppen for at forskjellen mellom gruppene ikke skulle ha blitt signifikant på 5 % nivå.
<i>Alendronat</i> FIT 2 (ref 2)	4432/ 67,7 (54–81)/ Nei	Vertebrale brudd 0,56 (0,39–0,80)	Vertebrale brudd 60	Studie av høy kvalitet der man hos pasienter uten tidligere brudd kun så effekt på røntgenologisk verifiserte vertebrale brudd. I en subgruppe-analyse på pasienter med BMD < -2,5 SD i lårbenhalsen fant man også effekt på kliniske brudd totalt og lårbrudd (post hoc-analyse). Hos pasienter med høyere BMD enn -2,5 SD fant man ingen effekt av behandling.
<i>Raloksifen</i> MORE (ref 3)	7705/ 67 (32–80)/ cirka 1/3 hadde tidli- gere verte- brale brudd	Vertebrale brudd 0,6 (0,4–0,7) gjaldt pasienter som ble behand- let med 120 mg	Vertebrale brudd 42	En stor velgjort studie der man kun så effekt på vertebrale brudd. Hos pasienter med tidligere brudd var NNT for vertebrale brudd = 12 og hos pasienter uten tidligere brudd var NNT = 53. NNT var noe lavere hos de som fikk 120 mg (anbefalt dosering) enn hos de som fikk 60 mg. I studien fant man en moderat effekt på bentetthet.

Tabell 4 (forts). Effekt av farmakologisk behandling på bruddforekomst ved osteoporose. Sammenstilling av de viktigste studiene

Preparat/ studie/ referanse	Antall pasienter/ middelalder (range)/ forekomst av tidligere brudd	Relativ risiko (95 % konfi- densintervall)	"Number needed to treat" (NNT)*	Kommentar
<i>Risedronat</i> (ref 4)	2468/ 69 (?–84 år)/ Ja	Vertebrale brudd 0,59 (0,43–0,82) Ikke-vertebrale brudd, totalt 0,6 (0,39–0,94)	Vertebrale brudd 20 Ikke-vertebrale brudd totalt 43	En noe mindre studie der kvaliteten på studien svekkes på grunn av omfattende frafall i løpet av studien.
<i>Risedronat</i> (ref 5)	1226/ 71 (?–85 år)/ Ja	Vertebrale brudd 0,51 (0,36–0,73) Ikke-vertebrale brudd, totalt 0,67 (0,44–1,04)	Vertebrale brudd 10	Se ref 4.

* "Number needed to treat" indikerer hvor mange pasienter som må behandles for å unngå et brudd under hele studietiden. Samtlige studier pågikk over 3–4 år. Det totale antall år som behandlingen må pågå må derfor multipliseres med 3 eller 4.

Referanser

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
3. Ettinger 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. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
4. Harris ST, Watts NB, Genant GK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999; 282 (14): 1344–52.
5. Reginster J-Y, Minne HW, Sørensen OH, Hooper M, Roux C et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83–91.

SERM (selektiv østrogenreseptormodulator)

- SERM virker via østrogenreseptorer, og har agonist/antagonistegenskaper avhengig av målorganet.
- Raloksifen har dokumentert effekt på bruddrisiko hos kvinner i alder 32–80 år, med cirka 50 % reduksjon av vertebrale brudd (evidensgrad 1b), se Tabell 4. Det er ikke påvist reduksjon av nonvertebrale brudd.
- Raloksifen har østrogeneffekt på benvev, men ikke på brystvev og endometriet. Kardiovaskulær effekt og effekt på brystkreft er under utprøving (foreløpige publiserte data viser redusert forekomst av mammografisk brystkreft).
- Raloksifen kan forsterke vasomotoriske postmenopausale symptomer, og risikoen for venøse tromboembolier er som ved østrogenbehandling.

Bisfosfonater

- Bisfosfonater er syntetiske pyrofosfatanaloger som ikke metaboliseres. De retineres i benvevet i svært lang tid (år).
- Bisfosfonatene virker antiresorptivt på osteoklastene.
- Pasienter som får bisfosfonater bør også få vitamin D og kalsiumtilskudd.
- Absorpsjonen etter peroralt inntak er svært lav og reduseres sterkt av samtidig væske- og matinntak (unntatt vann). Det er viktig at disse medikamentene tas i henhold til bruksanvisningen og ikke samtidig med kalsiumtilskudd.
- De ulike bisfosfonatene vil ha forskjellig potens, avhengig av deres kjemiske struktur. Felles for alle bisfosfonater er at de har vist en positiv effekt på benmineraltettheten.
- Etidronat var det første bisfosfonatet som ble tatt i bruk i osteoporosebehandlingen. Studier antyder at preparatet kan redusere forekomsten av røntgenologisk påviste virvelbrudd hos pasienter med uttalt osteoporose (evidensgrad 2b).
- Alendronats bruddforebyggende effekt er vist i flere studier. Hos pasienter med etablert osteoporose er det vist at risiko for brudd i ryggspylen reduseres med omtrent 50 %. Risikoen for kliniske (symptomgivende) brudd er vist å kunne reduseres med omtrent 30 %. Studieresultatene kan også tyde på at behandlingen forebygger lårhalsbrudd, men antallet brudd i studiene er svært lavt. Effekten synes å være størst hos pasienter med tidligere brudd eller meget lav benmasse ($T < -2,5$) (evidensgrad 1a).
- Risedronat har vist seg å redusere risiko for nye virvelbrudd med 40–50 % hos pasienter med etablert osteoporose. Effekt på lårhalsbrudd er ikke dokumentert (evidensgrad 1b).
- Bisfosfonater reduserer bentap induert av kortikosteroider.
- Tabell 4 oppsummerer de viktigste studiene, angir absolutt risiko, relativ risiko og «numbers needed to treat» for alendronat og risedronat.
- Nyttan av å kombinere bisfosfonater og østrogen på bruddrisiko er ikke dokumentert. Det finnes ingen sammenlignende studier mellom forskjellige bisfosfonater eller mellom bisfosfonater og østrogen på bruddforekomst.
- Gastrointestinale bivirkninger forekommer. Alvorlige øsofagusbivirkninger er rapportert ved alendronat, og det må derfor legges særlig vekt på instruksjon for tablettinntak og oppfølging. En forutsetning for behandling med alendronat er at

pasienten klarer å følge instruksjonen med hensyn til tablettinntak. Dersom pasienten ikke klarer å følge instruksjonene, må preparatet seponeres.

- Langtidseffektene av bisfosfonatene på benvevet er ufullstendig kjent og dette bør tilsis en tilbakeholdenhet i anvendelsen av slike preparater hos yngre individer.

Kalsitonin

- Kalsitonin er ikke godkjent for indikasjonen osteoporose verken i Sverige eller i Norge.
- Data om bruddforebyggende effekt er mangelfulle.

Anabole steroider

- Anabole steroider er godkjent for behandling av osteoporose, men frakturdata finnes ikke.
- Sikkerhet ved langtidsbehandling er ikke kjent.

Aktive vitamin D-metabolitter

- Aktive vitamin D-metabolitter er ikke godkjent for indikasjonen osteoporose.
- Dokumentasjon av bruddforebyggende effekt er mangelfull.
- Det er risiko for hyperkalsemi ved bruk av aktivt vitamin D (1 alfa-hydroksylerte metabolitter).

Kostnader forbundet med osteoporose

Osteoporose uten kliniske symptomer kan betraktes som en risikofaktor for ulike brudd (rygg, hofta, hånd). Osteoporose kan også oppfattes som en sykdom, der bruddene er en konsekvens av denne sykdommen. Valg av definisjon vil kunne ha implikasjoner med hensyn til strategivalg for screening, diagnostisering, profylakse og behandling. På den ene siden vil resultatet kunne være underdiagnostisering og underbehandling, på den andre siden vil en stor gruppe av befolkningen kunne bli sykeliggjort og få unødvendig medikamentbehandling, med svært uheldige økonomiske og helsemessige aspekter. De helseøkonomiske konsekvensene ved valg av ulike strategier på dette området er ikke tilstrekkelig belyst.

Samfunnets kostnader ved osteoporose omfatter utgifter til profylakse og behandling av osteoporose som sådan. I tillegg kommer de kostnadene som er knyttet til brudd som kan tilskrives osteoporose. I Sverige er det årlige antall lårhalsbrudd totalt cirka 18 000. Kostnaden per brudd er estimert til 150 000 SEK. Det årlige antall radiusfrakturer er totalt cirka 25 000, til en estimert behandlingskostnad på 5 500 SEK per brudd. Antall kliniske vertebrale brudd summerer seg til cirka 15 000 per år (dette tallet er usikkert da definisjonen av vertebrale brudd er under debatt), til en estimert kostnad av 8 000 SEK per brudd (usikkert tall). De samlede årlige kostnader ved disse bruddtyper er følgelig cirka tre milliarder SEK. I Norge er det anslagsvis 8 000–9 000 lårhalsbrudd per år, omtrent 1,5 ganger så mange radiusfrakturer og et stort, men ukjent antall vertebrale brudd. Kostnadene for lårhalsbrudd alene er beregnet til å være cirka 1,3 milliarder NOK per år. Det understrekes at disse tallene angir estimerte kost-

nader for bruddbehandlingen totalt for befolkningen, og at kostnadene som må tilskrives osteoporose alene nok vil være lavere.

Ikke minst i Norge har det i de senere år vært en debatt om det er økonomisk forsvarlig å refundere enkelte legemidler innen osteoporosebehandling og profylakse. Det er særlig behandling med bisfosfonater som har stått i fokus. Årsaken til dette er at legemiddelkostnadene per unngått ryggvirvel- og hoftebrudd av mange anses for å være svært høye, særlig for grupper med etablert osteoporose som har få andre risikofaktorer for nye brudd.

I denne terapianbefalingen har man valgt klare avgrensninger med hensyn til profylakse og behandling, særlig for legemiddelgruppene bisfosfonat og SERM, som har de største økonomiske konsekvensene for samfunnet. Det ligger med andre ord implisitte legemiddeløkonomiske vurderinger i denne terapianbefalingen. Det er dog fortsatt slik at man i denne anbefalingen ikke anbefaler spesifikke legemidler innen samme gruppe og indikasjon på bakgrunn av helseøkonomiske analyser, som for eksempel valg mellom bisfosfonater. Man har per i dag heller ikke verktøy som godt nok kan predikere fremtidig risiko for brudd. En pålitelig stratifisering av potensielle pasienter med hensyn til risiko for brudd vil kunne bidra til en mer optimalisert bruk av helseressurser innen osteoporosebehandling og profylakse. Behandling av høyriskopasienter har i noen få helseøkonomiske studier vist seg å være kostnadseffektiv.

Forebygging av osteoporoserelaterte brudd

Forebyggende tiltak kan være primære (forebygge osteoporose), sekundære (forebygge brudd hos allerede osteoporotiske individer) eller tertiære (forebygge nye brudd).

Som en primær forebyggende befolkningsstrategi kunne man ved hjelp av informasjonskampanjer påvirke befolkningsgrupper til å redusere risikofaktorer, for eksempel røyking og fysisk inaktivitet, og dermed bedre benmassen og trolig redusere bruddrisikoen. En sekundær forebyggende strategi vil være identifisering av høyriskoidivider med definerte risikofaktorer som tilbys benmassemålinger, «opportunistisk screening». En tertiær forebyggende strategi kan være at individer som allerede har en eller flere brudd tilbys utredning og behandling. Per i dag finnes det ikke studier som dokumenterer effekter av noen av disse ulike intervensjonsstrategiene.

Østrogen har i studier hos postmenopausale kvinner vist seg å ha en bensparende effekt selv ved normal benmasse. Sammenlagt finnes en så omfattende dokumentasjon av benmasseøkning i randomiserte studier og bruddreduksjon i epidemiologiske studier at legemiddelmyndighetene har godtatt østrogenbehandling som indikasjon for å forhindre benmasse tap hos kvinner som har en øket fremtidig risiko for brudd.

Hvem skal ha legemiddelbehandling?

Behovet for medikamentell behandling bør baseres på en total risikovurdering og ikke utelukkende på benmassemålinger, det vil si jo flere risikofaktorer desto sterkere er indikasjon for behandling. Grensen for medikamentell behandling bør vurderes ut fra en total absolutt risikovurdering. Dersom ti års absolutt risiko for hoftebrudd eller

tilsvarende lavenergibrudd er estimert til rundt 5–10 %, kan for eksempel dette være et grunnlag for initiering av behandling.

I dag foreligger det ikke data som gjør en absolutt risikovurdering mulig og derfor må man inntil videre basere seg på følgende generelle gruppering av høyrisikoindivider (anbefalingsgrad B):

- Diagnosen osteoporose (i henhold til WHO's definisjon): Benmasse 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet for normale unge voksne
- Tidligere lavenergibrudd: Benmasse 2,0 standardavvik eller mer under gjennomsnittet for normale unge voksne og ett eller flere lavenergibrudd
- Planlagt kortikosteroidbehandling i mer enn tre måneder samt benmasse 2,0 standardavvik eller mer under gjennomsnittet for normale unge voksne

Det finnes data på at benmassen kan beholdes eller økes ved behandling av kvinner med normal eller noe redusert benmasse ved ulike behandlingsalternativer. Selv om det umiddelbart kan virke sannsynlig at slik medikamentell profylakse mot bentap vil kunne redusere risikoen for fremtidig brudd, finnes det ennå ingen dokumentasjon som viser at en langvarig behandling, over 10–30 år, faktisk reduserer bruddrisiko. Bivirkningsprofilen ved langvarig behandling (se nedenfor) er heller ikke kjent. Derfor kan man ikke anbefale medikamentell profylakse mot utvikling av lav benmasse hos individer med normal benmasse. Ved anvendelse av østrogener for andre indikasjoner bør bentap likevel tas med i totalvurderingen.

Behandling av kvinner med osteoporose

Et flertall store, randomiserte studier med brudd som endepunkt har vist at bisfosfonater og raloksifen i kombinasjon med vitamin D og kalsium kan redusere antall brudd. Den samlede erfaringen fra disse studiene er at den bruddreduserende effekten er størst, og kanskje til og med bare finnes, i høyrisikogrupper med lav benmasse. Dette medfører at behandling i primærprofylaktisk hensikt for å bevare benmassen hos normale postmenopausale kvinner ikke kan anbefales.

For østrogener har man til nylig bygget på erfaring fra observasjonsstudier. Nylig er det publisert noen få prospektive randomiserte studier med brudddata. Den samlede vurderingen er at østrogenbehandling med stor sannsynlighet reduserer antall brudd hos postmenopausale kvinner. Generelt gjelder at alle postmenopausale kvinner som behandles for osteoporose enten i form av østrogener, bisfosfonat eller SERM skal ha tilleggsbehandling med kalsium og vitamin D.

Valg av preparat (Tabell 5)

Mangel på prospektive studier med brudddata ved østrogenbehandling, samtidig som dette over lengre tid er benyttet for behandling av osteoporose, medfører et evidensproblem. Det faktum at en del av patofysiologien er betinget av østrogenbortfallet, og at man får en økning i benmassen ved substitusjonsbehandling med østrogen som er sammenlignbar med den som fås ved bisfosfonatbehandling, taler for at østrogener har bruddreduserende effekt. Dessuten har man lang erfaring med østrogenbehandling, og kjennskap til østrogenenes bivirkningsprofil. I dag foreligger det betydelig dokumentasjon for behandlingseffekt på brudd av bisfosfonater og SERM, men resultatene fra de

få randomiserte studiene med østrogen er ikke konklusive med hensyn til reduksjon i bruddfrekvens.

Østrogenbehandling bør alltid overveies til kvinner med postmenopausal osteoporose. Dersom kvinnen av noen annen årsak kan anses å være kandidat for østrogenbehandling, anbefales HRT (hormonsubstitusjonsbehandling) som førstevalgspreparat ved behandling av osteoporose. Når det gjelder profylaktisk behandling for å bevare benmassen, kan dette være en faktor som veies inn når en postmenopausal kvinne tilbys HRT.

Dersom det ikke foreligger noen annen årsak til østrogenbehandling av en postmenopausal kvinne, anbefales kun behandling hos kvinner med høy risiko for brudd. Preparatvalget gjøres på grunnlag av data fra behandlingsstudier med brudd som endepunkt (Tabell 4).

For de biologisk eldste er det gode data for at kun kalsium og vitamin D-behandling gir god bruddforebyggende effekt, uavhengig av benmasse. Denne behandlingen kan derfor anbefales til flertallet av de biologisk eldste.

Hvor lenge skal behandlingen foregå?

For østrogen er fem års behandling godt etablert og har relativt få bivirkninger (anbefalingsgrad A). For ytterligere forlenget behandling skal fordeler og ulemper igjen diskuteres med pasienten (anbefalingsgrad B). Effekten avtar etter avsluttet behandling (anbefalingsgrad B).

For bisfosfonater er sikkerhet og effekt dokumentert for 5–7 år i kliniske studier og spontanrapportering til legemiddelmyndighetene indikerer ingen nye langtidsbivirkninger (anbefalingsgrad A). Effekten avtar etter avsluttet behandling (anbefalingsgrad B). For ytterligere forlenget behandling skal fordeler og ulemper igjen diskuteres med pasienten.

For SERM er sikkerhet og effekt dokumentert for fire år i kliniske studier (anbefalingsgrad A). For ytterligere forlenget behandling skal fordeler og ulemper igjen diskuteres med pasienten (anbefalingsgrad D).

Screening

Allmenn screening med benmassemålinger kan ikke anbefales, men målinger kan være nyttig for pasienter med høy absolutt risiko for brudd (anbefalingsgrad B). Det er pasienter med lav benmasse og tidligere brudd som har best nytte av dagens tilgjengelige medikamentelle behandling (anbefalingsgrad A).

Hvem skal behandle?

Postmenopausale kvinner med lav bentetthet (Tabell 5) kan som hovedregel behandles i allmennpraksis siden det er en langvarig behandling der det er viktig å kjenne pasien-

Tabell 5. Terapivalg ved behandling av postmenopausale kvinner med lav bentetthet og forhøyet risiko for brudd

Pasientkategori	Førstevalg	Annetvalg	Kommentarer
Osteoporose, tidlig etter menopausen	Østrogener + D-vit. og kalsium	Bisfosfonater + D-vit. og kalsium SERM + D-vit. og kalsium	Tilleggsindikasjoner og eventuelle kontraindikasjoner for østrogener og pasientens preferanser bør legges til grunn for valg av behandling. Dette gjelder særlig behandling av kvinner kort tid etter menopausen. Østrogener har positiv effekt på benmasse (anbefalingsgrad A) så lenge behandlingen pågår. Bruddreduksjon er vist i observasjonsstudier. De fleste studiene av østrogener er gjort hos kvinner under 60-65 år. Bisfosfonater og SERM; se kommentarer nedenfor.
Osteoporose hos eldre kvinner (60-65 år) og kvinner med høy bruddrisiko	Bisfosfonater + D-vit. og kalsium	Østrogener + D-vit. og kalsium SERM + D-vit. og kalsium	For bisfosfonater foreligger det gode data for bruddreduksjon (anbefalingsgrad A) Østrogener, se kommentarer ovenfor. For SERM foreligger gode data bare for reduksjon av vertebrale brudd (anbefalingsgrad A).
Osteoporose hos de biologisk eldste	Kun basistilskudd av D-vit. og kalsium		Det foreligger gode data for D-vit. og kalsium for reduksjon av hoftebrudd hos sykehjems-pasienter (anbefalingsgrad A). I tillegg kan det være verdifullt å benytte hoftebeskytter ved øket falltendens, hos institusjonspasienter og etter lårhalsbrudd.

tens allmenne situasjon (anbefalingsgrad D). I tillegg har spesialister som for eksempel ortopedier, indremedisinere, reumatologer og gynekologer, også et ansvar for diagnostikk og behandling av osteoporose. Menn og premenopausale kvinner med hypogonadisme samt pasienter med kortikosteroidindusert benmassetap bør behandles av spesialister.

Kvalitetsgradering av evidens

(etter NHS Research and Development, 1999; <http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

- 1a Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier med homogenitet.
- 1b Minst én stor randomisert kontrollert studie.
- 1c «Alt eller intet»-kriteriet oppfylles når alle pasienter døde før behandlingen ble tilgjengelig, men noen overlever med behandlingen, eller – noen overlevde uten behandling, men med behandling overlevde alle.

- 2a Systematisk analyse av kohortstudier med homogenitet.
- 2b Individuelle kohortstudier inklusive randomiserte kontrollerte studier med lav bevisverdi (lav kvalitet, vide konfidensintervall, lav inklusjon av visse subgrupper i en studie).
- 2c «Utfallsstudier» ("Outcomes Research").

- 3a Systematisk analyse av kaskontrollstudier med homogenitet.
- 3b Individuelle kaskontrollstudier.

- 4 Kasus-serier, i tillegg til kaskontrollstudier og kohortstudier med lav kvalitet.

- 5 Ekspertsynpunkter uten kritiske analyser eller basert på fysiologi.

Gradering av anbefalinger

- A Baseres på evidensgrad 1a, b og c
- B Baseres på evidensgrad 2a, b og c samt 3a og b
- C Baseres på evidensgrad 4
- D Baseres på evidensgrad 5

Genetikk, epidemiologi, risikofaktorer og patogenese ved osteoporose

RAGNAR MARTIN JOAKIMSEN

Epidemiologi

Osteoporose er i følge WHO definert ut fra målt bentetthet i forhold til normale bentetthetsverdier hos unge voksne kvinner (1). Med denne definisjonen har 31 % av kvinner 70–79 år og 36 % av kvinner 80–89 år osteoporose i Sverige dersom en måler bentetthet i hofte (2). Ved måling i underarm har 65 % av norske kvinner over 70 år osteoporose (3). De sprikende tallene er neppe uttrykk for reelle forskjeller mellom norske og svenske kvinner, snarere illustrerer spriket at definisjonen av osteoporose ikke er uproblematisk. I det følgende beskrives kort epidemiologi av benbrudd.

Forekomsten av brudd har økt dramatisk i løpet av de siste 50 år i den vestlige del av verden, og dette gjelder de fleste typer brudd (4). Økningen kommer delvis av at det er flere eldre i befolkningen, men det har også vært en økning uavhengig av alder (flere brudd blant dagens 80-åringer enn blant 80-åringer i 1950), og da særlig blant de eldste. Skandinavia er blant de områder i verden med høyest forekomst av benbrudd.

Tradisjonelt har «osteoporotiske brudd» omfattet brudd i lårhals, håndledd, proksimale humerus og ryggbrudd. Imidlertid øker forekomsten av nesten alle typer brudd med økende alder hos både kvinner og menn (økningen starter i 45-års alder hos kvinner og 65–70 års alder hos menn). I 50-årsalderen er brudd i ankler og håndledd hyppigst, og de utgjør da til sammen nesten halvparten av alle brudd. I 80-årsalderen er lårhalsbrudd hyppigst, og de utgjør da over 50 % av alle brudd (5). Lårhalsbrudd er et omfattende folkehelseproblem da det er hyppig – cirka 10 000 blir utskrevet fra sykehus med denne diagnosen hvert år i Norge, og lårhalsbrudd opptar flere liggedøgn enn hjerteinfarkt (6) – og det gir store konsekvenser for den som

rammes, både i form av lidelse, redusert funksjon og økt dødelighet. Forekomsten av ryggbrudd er vanskeligere å beskrive fordi det finnes så mange definisjoner på et ryggbrudd, men det er klart at skjelettförändringer i ryggen blant eldre mennesker er relativt vanlig. Imidlertid kan det synes som om förändringene ofte gir lite plager, og populasjonsbaserte studier antyder at andelen av alle ryggsmertesom kan forklares av slike förändringer blant eldre kvinner utgjör cirka 5 % (7–9).

Patogenese

Patogenesen bak et benbrudd kan grovt deles inn i fire hovedfaktorer:

1. Faktorer som øker sannsynligheten for et traume (i over 90 % av bruddene handler det om et fall): For eksempel selvoopplevd svimmelhet, bruk av sedativa, dårlig balanse, men også snublefeller i miljøet og bratte og glatte veier.
2. Selve traumet: Energi involvert, mekanisme (for eksempel vil et fall sideveis mot hoften gi høyere risiko for lårhalsbrudd enn fall fremover (10)).
3. Skjelettets evne til å motstå et traume. Dette omfatter både skjelettets beskaffenhet (målt ved for eksempel bentetthet eller ultralyd), geometri (målt for eksempel som treghetsmoment) og størrelse.
4. Beskyttelse: For eksempel bløtdelsvev eller polstring som beskytter skjelettet.

For at et brudd skal oppstå, må det foreligge en ugunstig kombinasjon av disse faktorene. Den multifaktorielle etiologien kommer klart til syne i den store økningen i bruddforekomst med alder: Forekomsten av fall øker med alder – en større

andel av fallene skjer sideveis mot hoften, og benmassen faller med alderen.

Risikofaktorer

De viktigste risikofaktorene for benbrudd er uten sammenlikning alder og kjønn. For eksempel rammer omtrent fire av fem lårhalsbrudd kvinner, og lårhalsbrudd er cirka 13 ganger så hyppig blant kvinner på 80 år som blant kvinner på 60 år (11). Av denne risikoøkningen bidrar bentapet med en relativ risiko på 1,9 og andre aldersrelaterte forandringer med en relativ risiko på 7,1 (11). Generelt kan risikofaktorer deles inn etter om de påvirker benmetabolismen (som for eksempel bruk av steroider, hormonelle faktorer, røyking, etc.), om de påvirker balanse/falltendens (muskelstyrke og koordinasjon, syn, bruk av beroligende medisiner, men også ytre miljøfaktorer som snublefeller og glatte overflater) eller faktorer som beskytter ved et eventuelt fall (polstring, fedme). Det er påvist svært mange risikofaktorer for brudd, men siden kun to peker seg ut som spesielt viktige (alder og kjønn), arbeides det med å finne en kombinasjon av risikofaktorer (risikoskåre) som best kan forutsi absolutt risiko for brudd. Et eksempel på en slik skåre er forekomst av antall risikofaktorer for lårhalsbrudd (av 16 navngitte faktorer) slik det er beskrevet av Cummings et al. (12), eller algoritmene med flere risikofaktorer slik de er foreslått i flere terapianbefalinger (13, 14). Dog er lav benbentetthet i en særstilling når det gjelder risikofaktorer for brudd, fordi osteoporose (som i flere sammenhenger er definert som en sykdom i seg selv) som begrep er definert ut fra bentetthet alene. Dessuten virker eksisterende forebyggende medikamenter først og fremst ved å påvirke benmetabolismen, og en stor intervensjonsstudie antyder at slike medikamenter først og fremst har effekt blant de med lav bentetthet (15).

Risikofaktorer kan også deles inn i to hovedgrupper avhengig av om de kan behandles/endes eller ikke. Blant faktorer som kan endres finnes for eksempel lav kroppsmasseindeks, røyking, lite fysisk aktivitet, lavt inntak av kalsium og vitamin D og lav bentetthet. Faktorer som ikke kan endres er for eksempel alder, kjønn, høy

kroppshøyde, forekomst av tidligere brudd, arvelige faktorer, etc.

Genetikk

I prinsippet kan alle sykdommer og tilstander ses på som et resultat av en «tilstrekkelig årsak» som alltid består av mange «delårsaker». Det er tilstrekkelig å fjerne en delårsak for å unngå sykdommen/tilstanden, slik at å beskrive viktigheten av eller størrelsen på en delårsak hos enkeltindivider er umulig. Det er imidlertid mulig å beskrive andelen av sykdom som kunne unngås med å fjerne en delårsak i en gitt befolkning (tilskrivbar risiko). Dersom en ser på arv som en delårsak, bør arvelighet – definert som hvor mye av observert variasjon som kan forklares ved arvelige faktorer – ikke uten videre generaliseres til andre populasjoner enn den studerte. Et illustrerende eksempel: I en befolkning hvor halvparten spiser så mye de vil og halvparten ikke får mat, så vil tilgangen av mat forklare hovedparten av all biologisk variasjon. I en tilsvarende befolkning hvor alle har et optimalt miljø, vil arv bestemme det meste av biologisk variasjon. Ut fra denne tankegangen kan vi altså forvente en høy grad av «arvelighet» i studiepopulasjoner som har et relativt homogent miljø.

Blant friske amerikanere (uten sykdom som påvirker benmasse i stor grad, som for eksempel reumatoid artritt, immobilisering eller behandling med kortikosteroider), er det beregnet at 75–85 % av interindividuell variasjon med henblikk på benmasse kan forklares ut fra genetiske faktorer (16, 17). Også blant eldre amerikanske kvinner forklares mye av variasjonen i benmasse ut fra genetiske faktorer (18). Imidlertid viser tvillingstudier at genetiske faktorer forklarer svært lite av variasjonen med hensyn til bentap (17). Forbindelsen mellom brudd hos foreldre og brudd hos deres barn er svak (12, 19–21), og den assosiasjonen som kan påvises er nesten helt uavhengig av bentetthet (12).

Referanser

1. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series; 843, 1994.
2. Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, Kullenberg RJ, Ljunghall S et al. Bone density measurement – A systematic review. *J Intern Med* 1997; 241: (Suppl 73a) 1–60.
3. Berntsen GK, Fønnebø V, Sjøgaard AJ, Njølstad I, Tollan A, Magnus JH. Prevalence of osteoporosis in a general population. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 2): S133–S133
4. Obrant KJ, Bengner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 157–67.
5. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992; 13 Suppl 1: S7–15.
6. Pasientstatistikk 1994. Oslo-Kongsvinger: Statistisk sentralbyrå, 1996.
7. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793–800.
8. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1992;7:449–56.
9. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fractures and other predictors of back pain among older women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1026–32.
10. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med* 1998; 104: 539–45.
11. De Laet CED, Van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HAP. Bone density and risk of hip fracture in men and women: Cross sectional analysis. *Br Med J* 1997; 315: 221–5.
12. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
13. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther* 1999; 21: 1025–44.
14. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8: 1–86.
15. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial [se kommentarer]. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
16. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *QJM* 1997; 90: 247–51.
17. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen TV, Eisman JA. Genetic influences on bone turnover, bone density and fracture. *Eur J Endocrinology* 1995;133:265–71.
18. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD. Bone density determinants in elderly women: A twin study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1607–13.
19. Diaz MN, Oneill TW, Silman AJ. The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone* 1997; 20: 145–9.
20. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1347–55.
21. Gardsell P, Johnell O, Obrant KJ, Sernbo I. Fracture of the upper end of the femur is not associated with familial fracture disposition. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989; 108: 265–7.

Bendensitometri

ÖSTEN LJUNGGREN

Användandet av bentåthetsmålare ökar ständigt i kliniken. Ett flertal olika tekniker finns tillgängliga, eller är under utveckling. Grovt kan man dela in dem i metoder som bygger på joniserande strålning, eller inte. Bland de förstnämnda återfinns den idag mest använda tekniken Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA). Andra tekniker att måta egenskaper i skelett innefattar bl a ultraljud av hålbenet, och olika MRT tekniker.

Gemensamt för alla dessa tekniker är att de måste testas i kliniska eller epidemiologiska studier så att måtvärdena kan ställas i relation till frakturrisik. Först då kan de vara användbara i klinisk praxis. De idag mest använda teknikerna är DXA och ultraljud (UL). Användningsområdena är i princip tre stycken. Att ställa diagnosen osteoporos, att prediktera risik for fraktur, samt att monitorera benspecifik terapi.

Tekniker

Dual Energy X-ray Absorptiometry

Denna teknik bygger på att patienten röntgas med en strålkälla med två energinivåer. Den relativa attenueringen av energinivåerna i patienten kan sen användas för att subtrahera mjukdelskomponenterna från benet så att attenueringen i skellet kan beräknas. Det är således benmineralinnehållet, $d v s$ mängden hydroxyapatit i skellet som mäts (1). Med denna teknik kan bentåthet i kota och höft bestämmas. Måtvärdet man erhåller är ett värde på tåthet per yta, $d v s g/cm^2$. DXA-utrustning för mätning av hålben finns också på marknaden.

Datortomografi

Denna teknik ger ett riktigt volumetriskt densitetsmått, $d v s g/cm^3$. På g a den högre stråldosen och begränsad tillgänglighet i kliniken används emellertid denna teknik inte så mycket.

Ultraljud

Att undersöka hålbenet med ultraljud har blivit en allt vanligare teknik. De variabler man erhåller kan inte helt översättas i bentåthetsmått. UL-mätning ger följande värden, *Broad Band Ultrasound Attenuation* (BUA) som är ett mått på hur mycket av energin i ultraljudet som absorberas i skellet, *Speed of Sound* (SOS) som är ett mått på hastigheten varmed ultraljudet fårdas i benet, samt *stiffness* som är ett slags sammanslaget mått på BUA och SOS. Det finns förhoppningar att UL-mätningar kan ge information om skelettets struktur etc som således är oberoende mått på skelletts hållfasthet.

MRT

Olika magnetröntgentekniker är under utveckling för att undersöka egenskaper i skellet. Dessa är än så länge på försöksstadiumet.

Diagnostik

WHO har definierat osteoporos utifrån bentåthetsvärden. Gränserna är satta med peak bone mass för eget kön och ras som referens. Definitionen är således att bentåthet mellan -1 och $-2,5$ SD under peak bone mass benämns såsom osteopeni, medan bentåthet under $-2,5$ SD definieras som osteoporos (2). Denna definition gäller egentligen endast för postmenopausal kvinnor och bara för DXA-mätningar av kota och höft samt för mätningar av handled. I strikt bemärkelse kan man således inte ställa diagnosen osteoporos på annat sätt.

Frakturprediktion

Oavsett vilken teknik man använder, och alldeles oavsett diagnosen osteoporos eller ej, så är förstågan att prediktera fraktur det viktigaste. För att kunna göra detta kråvs att den teknik man

anvender har testats i antingen store lækemedelsstudier eller i store epidemiologiske studier med fraktur som endpoint. Sådane data finns främst för DXA kota och höft, SXA handled samt UL häl. Även DXA häl finns det data för. En tydlig bild vad gäller bentäthet och risk för fraktur framträder från dessa studier. Generellt gäller att oavsett vilken lokal man mäter så finns en korrelation till frakturrisik (3). Den prediktiva träffen tycks dessutom öka om man mäter den lokal i vilken man vill prediktera risk för fraktur. Således tycks mätning av höft vara bäst för att beräkna framtida risk för höftfraktur (3). Relationen vad gäller DXA-värden och risk för fraktur varierar mellan olika studier beroende bl a på populationernas ålder. Ett genomsnittligt fynd som kommer fram i metaanalyser är att för varje SD-sänkning av bentätheten så ökar den RR för fraktur cirka två gånger (4). Framtida behandlingsrekommendationer kommer troligen att baseras till stor del på bentäthet där absoluta gränsvärden för diagnostik kommer att ersättas med gradvis ökad risk för fraktur genom att kombinera bentäthetsvärdet med andra riskfaktorer.

Monitorering av behandling

Att monitorera patienter med hjälp av bentäthetsmätningar har blivit vanligt i kliniken. Det kan röra sig om patienter med riskfaktorer, men där bentäthet varit normal och man har avstått från att behandla. Dessa patienter är det brukligt att ta tillbaka och mäta om för en andra frakturprediktion om 2–3 år. Eller det kan röra sig om patienter som ställs på antiresorptiv behandling och där man som behandlande läkare vill följa terapieffekten. Den vanligaste tekniken för monitorering är att följa med DXA. Det är dock lite oklart hur effektiv en sådan monitorering är. Vad gäller intervall för mätning så medför maskinernas precisionsfel att mätning vart annat år rekommenderas (5). För monitorering av antiresorptiv behandling gäller att man som mest kan tänka sig en uppgång på 3–5% under de första två åren. Från lækemedelsstudier är det emellertid oklart om uppgången i bentäthet efter behandling direkt relaterar till minskad risk för fraktur.

Därför följer att det är svårt att idag utfärda rekommendationer hur man skall tolka uppföljande bentäthetsvärden, d v s när man skall ändra behandling. I en framtid där kombinationer med anabol och antiresorptiv behandling finns kommer det att vara enklare att utfärda rekommendationer hur man skall använda bentäthetsmätare då det blir mer meningsfullt att stipulera terapimål.

Vem skall erbjudas bentäthetsmätning?

En viktig fråga är vem som skall erbjudas bentäthetsmätning. Ett flertal metaanalyser har slagit fast att det idag saknas grund att rekommendera screening med bentäthetsmätning då den prediktiva träffen vid ett sådant förfarande, oavsett vilka gränsvärden som sätts, är låg (4, 6). I stället rekommenderar flertalet guidelines att bentäthetsmätning görs på patienter som uppvisar andra riskfaktorer för fraktur t ex tidigare fraktur, hereditet, låg kroppsvikt, peroral kortisonbehandling etc (4, 7). Några entydiga regler i detta sammanhang finns för närvarande inte i litteraturen.

Konklusion

Ett flertal olika tekniker att mäta egenskaper i skelettet har utvecklats. De idag mest använda är helkropps-DXA där man kan mäta bentäthet i höft och kota, samt ultraljudsmätare av häl. Användningsområdena för densitometrin är att ställa diagnosen osteoporos, som i strikt mening helt är baserad på bentäthet, att prediktera risk för fraktur, samt att monitorera behandling. Viktigast av dessa tre indikationer torde vara att prediktera risk för fraktur för att på så sätt avgöra vem som skall erbjudas benspecifik behandling.

Referenser

1. Jonson R. Mass attenuation coefficients, quantities and units for use in bone mineral determinations. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 103–6.
2. Kanis J, Melton J, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–41.

3. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–9.
4. Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU): mätning av bentäthet 1995, ISBN 91-87890-31-3.
5. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707–730.
6. Bone Mineral Density Testing: Does the evidence support its selective use in well women? British Columbia Office of Health Technology Assessment Discussion Paper Series. December 1997: 2T.
7. Lindsay L, Meunier PJ, red. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International* 1998; 8 (suppl 4): 1–80.

Biokemiska markörer och laborierdiagnostik

KRISTINA ÅKESSON

De potensiella användningsområdene for biokemiska markörer innefattar diagnostik, prognostik, prediktion och utvärdering av behandlings-svar og de har dermed likheter med måtning av benmassa. Prognostik og prediktion innefattar såväl förändring av benmassan som frakturrisik. Utveckling av tillförlitliga biokemiska markörer for benmetabolism for rutinbruk hos den individuelle patienten har dock varit behäftat med svårigheter relaterede dels till markören og dess till analysmetoder men også till individrelaterede variationer.

Bencellernas aktivitet varierer under livet. Medan barn- og ungdomsåren präglas av hög osteoblastaktivitet og dermed ökning av benmassan, präglas åldrandet av en relativt sett högre aktivitet hos de resorberende cellerna, osteoclasterna. Denna obalans leder till förlust av benmassa og minskad hållfasthet, genom tunnare kortikalt ben og minskat trabekelverk. Den teoretiske bakgrunden till utvecklingen av

biokemiske markörer är dermed att ett tidigt mått på cellaktiviteten skall ge informasjon om aktuell og framtida förändring av benmassa i fråga om mengd og kvalitet. De biokemiske markörerna är antingen mått på benformatjonen, i form av produkter producerede av osteoblasterna, eller benresorptjonen i form av nedbrytningsprodukter relaterede till osteoclastaktiviteten.

Kan biokemiske benmetabola markörer förutsäga låg benmassa eller förlust av benmassa?

Hög ålder är den faktor som starkast predikterer låg benmassa og fraktur. Benomsättningen har også visats öka med stigande ålder genom att fler resorptionsfokus aktiveres. Frågan är då om biokemiske markörer adderer något i diagnostiken og prognostiken, når det gäller fortsatt eller ökad förlust av ben. Det råder stor uveksamhet angående det diagnostiske værdet av

Tabell 1. Potentielle biokemiske benmetabola markörer

	Markör	Analyseres i
<i>Benformation</i>	Osteocalcin	serum (+ urin)
	Benspecifikt alkalisk fosfat	serum
	Type I collagen C-propeptid (ICTP, PINP)	serum
<i>Benresorptjon</i>	Pyridinoline cross-links	urin
	Pyridinoline	urin
	Deoxypyridinoline (D-pyr, PyrLinksD)	urin
	Pyridinoline cross-linking telopeptid	urin + serum
	N-telopeptid (NTX)	
C-telopeptid (CTX, CrossLaps)		

markörer på individnivå. På populationsnivå finns det däremot positiva rapporter. Man har konstaterat att höga osteocalcin och C-telopeptidnivåer är associerade med låg benmassa såväl pre- som postmenopausal, men korrelationskoefficienterna är låga, vilket bidrar till svårigheterna att använda proverna på individnivå. I en stor studie visas att benomsättningen är en allt viktigare prediktor för benmassans utveckling vid stigande ålder och förklarar 50% av förändringen av benmassan hos 80-åriga kvinnor (1). Vidare visas att postmenopausal kvinnors benomsättning ligger >2 SD över nivåen hos premenopausal kvinnor har 2–6 gånger högre förlust av ben i distala radius under en observationstid på fyra år (2). Hos kvinnor över 69 år är förhöjda värden av samtliga resorptionsmarkörer associerade med ökad förlust av benmassa i höften vid uppföljning efter fyra år (3). Hos de kvinnor i studien som årligen förlorade mer än 85% över genomsnittet i benmassa, låg nivåerna för resorptionsmarkörer 56–73% över medianvärdena i gruppen. Men man konstaterar också att överlappningen är stor och därmed bedömer man användbarheten som begränsad på individnivå. Eftersom vissa kvinnor drabbas av snabba förluster av ben strax efter menopaus har det framförts att vissa kvinnor skulle vara så kallade ”fast losers” och att dessa skulle kunna identifieras med hjälp av biokemiska markörer (4). Kvinnor med hög benomsättning vid menopaus har efter 12 år förlorat mer ben än de med låg omsättning som utgångsvärde. Dessa fynd är dock inte oomstridda och i en studie av kvinnor i tidig menopaus kan vare sig formations- eller resorptionsmarkörer förutse förändring av benmassa över en fyra års period (5). Eventuellt kan tidsfaktorn spela en roll.

Kan biokemiska benmetabola markörer användas för frakturprediktion?

Huvudfrågeställningen är naturligtvis om höftfraktur kan förutsägas med hjälp av markörer och ett visst prediktivt värde har visats genom att använda olika markörkombinationer. Studierna är oftast gjorda som ”nested case control”-

studier, då antalet frakturer även i stora material har varit begränsat under observationsperioden. När det gäller resorptionsmarkörer har olika telopeptider samt deoxypyridinolin använts. Det prediktiva värdet av enbart resorptionsmarkör är sämre än benmassa som prediktor för fraktur, men kombination av bentätthetsmätning och markör kan öka det prediktiva värdet för höftfraktur från 2,5 till 8,3 (totala antalet höftfrakturer = 75) (6). I en annan studien finner man en relativ risk på 10,2 jämfört med kontroller, men gruppen är totalt sett sjukare och antalet frakturfall endast 17 (7). Carboxyleringsgraden av osteocalcin påverkar sannolikt mineraliseringsförmågan. Hög andel av undercarboxylerat osteocalcin har visat sig vara en prediktor för höftfraktur oberoende av benmassan (totala antal höftfrakturer = 104) (8). Det prediktiva värdet blir ännu starkare om den låga andel carboxylerat osteocalcin är kombinerad med låg benmassa. Även en finsk studie visar på att låg carboxyleringsgrad av osteocalcin är prediktivt för alla typer av fraktur, såväl hos män som kvinnor. Undercarboxylerat osteocalcin var prediktivt för fraktur i upp till tre år av en femårig uppföljningstid och var starkast hos de äldsta (9).

Kan benmetabola biokemiska markörer användas för att utvärdering av behandlingssvar?

Vid såväl bisfosfonatbehandling som behandling med östrogen och SERM har benmetabola markörer använts som en tidig indikator på behandlingseffekt. Effekten syns i form av sänkning av markörnivåerna. För benresorptionsmarkörerna sker detta inom sex veckor-tre månader och något senare för formationsmarkörerna. Vanligen ses en stabilisering efter cirka sex månaders behandling. Förändringen i resorptionsmarkörerna är av störst intresse eftersom samtliga av dagens läkemedel är resorptionshämmare som genom olika mekanismer påverkar osteoclastaktiviteten. Effekt på benformationen uppkommer sekundärt beroende på kopplingseffekten. Den procentuella förändring varierar kraftigt mellan de olika typerna av markörer.

Vid alendronatebehandling ser man en markant sänkning av NTx efter sex månaders terapi och de patienter som har den största procentuelle sänkningen får också den största ökningen av benmassa efter 2,5 års behandling (10). Sänkningen av NTx uppgår till 50–65% efter 6–8 veckor och är dosberoende (11, 12). Deoxypyridinolin sjunker med 10–30%.

Även vid hormonsubstitution ser man förändringar i nivåerna av benresorptions- och benformationsmarkör. Efter ett års behandling kan sänkningen variera mellan 25 och 60 % beroende på markör och den är störst för CTx och NTx (13). Man kan beräkna hur stor förändring av en markörkoncentration som krävs för att identifiera en responder och detta anges som ett värde – minsta signifikanta förändring ("least significant change" (LSC)). I ovan nämnda studie hade 46–72% av patienterna en signifikant sänkning av benresorptionen och 30–62% en signifikant sänkning av benformationen. På tre års sikt skedde närmast en återgång till utgångsvärdet. Slutsatsen är att den kliniska nyttan av markörer är tveksam. Vid behandling med raloxifen finner man likartad sänkning efter 6–9 månaders behandling. Osteocalcin sjunker med 20–30% och C-telopeptid 30–40% (14). Man skall även notera att det kalciumtillskott som ges påverkar bensättningen och sänker denna med 5–15%

Begränsningar och variabilitet

Ett problem vid användandet av benmetabola markörer är den biologiska variabiliteten. Denna är individuell och kan påverkas av tidpunkten på dygnet då provet tas, årstid, födointag, tidigare fraktur, m m och ligger i storleksordningen 10–20%. Till detta skall läggas den analytiska variabiliteten som med nyare analysmetoder varierar mellan 5–15%. Utifrån detta krävs beräkningar enligt en minsta förändring på 21–28% av benformationsmarkörer för att identifiera responders vid hormonsubstitution och en 17–132% förändring för resorptionsmarkörer (15). Vid analys av osteocalcin identifierades då 9/11 responders till hormonsubstitution och 7/11 med D-pyr.

Genomgående är att man inte kan dra generella slutsatser utan utvärderingen av värdet är helt beroende på vilken eller vilka markörer man väljer. Detta innebär också att de angivna normal- eller referensvärdena har mycket liten klinisk betydelse. En möjlig väg skulle vara att definiera avvikelser från medelvärdet hos premenopausal kvinnor i likhet med den T-score som finns för bentäthetsmätning. Detta skulle då behöva göras för varje markör och dess specifika analysmetod. Dyliga data kan eventuellt komma från framtida studier.

Sammanfattning

Den kliniska användningen av benmetabola biokemiska markörer kan fortfarande inte ses som en etablerad metod för att diagnostisera osteoporos eller för att prognostisera framtida förlust av ben. Vid frakturprediktion talar data för att det kan finnas ett visst additivt värde. För att utvärdera behandlingssvar krävs relativt stora förändringar av markörnivåerna och dessa är inte direkt relaterade till den procentuella förändringen i benmassa över tiden, men kan ge en fingervisning om behandlingseffekten. Här kan det finnas ett större kliniskt värde för benmetabola markörer, speciellt vid svårare eller oklara fall. På populationsnivå kan alltså biokemiska benmetabola markörer vara relativt goda indikatorer, medan överförbarheten till individnivå fortfarande är under utveckling och av osäkert värde. Likaså måste det poängteras att den biologiska och analytiska variabilitet minskar den kliniska användbarheten.

Referenser

1. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337–49.
2. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1614–21.
3. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older

- women: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1404–10.
4. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303 (6808): 961–4.
 5. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: A 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 399–406.
 6. Garnero P, Hausherr E, Chapuy M-C, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531–8.
 7. Daele PLA van, Seibel MK, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JP et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996; (312): 482–3.
 8. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 719–24.
 9. Käkönen S-M. Heterogeneity of circulating forms of osteocalcin: development of specific immunoassays for their determination. Thesis. Univ of Turku, Finland, 1999.
 10. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1431–8.
 11. Braga de Castro Machado A, Hannon R, Eastell R. Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 602–8.
 12. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK et al. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross-linked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 135–41.
 13. Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaskas C et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1583–95.
 14. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
 15. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: Impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1124–33.

Osteoporosis in men

UNNI SYVERSEN

Epidemiology

Osteoporosis has traditionally been a condition affecting women. During the last decade there has been an increasing incidence of osteoporotic fractures in males, however, and several studies indicate that the fractional increase is larger in men than in women (1–5). Approximately 25–30% of all hip fractures occur in men, and many men have vertebral deformities (6, 7). By the year 2025 the number of hip fractures occurring annually in men is expected to exceed 1.1 million, a figure that is close to the incidence of 1.2 million hip fractures in women in 1990 (6). The reason for this development is partly the aging of the population, but it is still present after correction for age. Lifestyle factors such as low level of physical activity, nutritional factors, smoking and alcoholism may contribute to this. Several studies have shown a relationship between smoking and fracture rates in both females and males (8, 9). Male alcoholics have an increased incidence of osteoporotic fractures (8, 9, 12).

A recent study by Meyer et al. indicates that the population in Oslo is taller and leaner than people in other regions of Europe, which could probably explain the higher incidence of hip fracture in the population of Oslo (13).

Bone mass in men

Peak bone mass is obtained around the age of twenty (14), and is influenced by genetic factors, calcium intake, and physical activity. A high calcium intake may have a beneficial effect on peak bone mass in both sexes (15–17). Bone mineral density is found to be up to 5% higher in children and young adults of both sexes who are physically active than in more sedentary individuals (16–19). Delayed puberty has been shown to give a lower peak bone mass (20).

Peak bone mass in males is about 20% higher than in females. In general, axial bones tend to be larger in men, but exhibit similar densities as in women. The larger size of the male bones adds greatly to their strength. After the age of forty, men normally lose 1% of spinal BMD each decade (21, 22). There is greater preservation of trabecular architecture during bone loss in men than in women. The lower fracture rates in men compared to women are partly explained by the size and the strength of the skeleton, and by the less pronounced bone loss with age.

Regulation of bone metabolism in men

Bone metabolism is less studied in men than in women. Several studies have shown the importance of testosterone in maintaining bone mass (23). Testosterone substitution leads to a gain in bone mass in hypogonadal men (24–26). The osteoblasts as well as stromal bone marrow cells express both the androgen and the estrogen receptor (27, 28). Furthermore, the osteoblast has been demonstrated to contain the enzyme aromatase which is capable of converting testosterone into estradiol (29). Testosterone may therefore exert its effect directly through binding to the androgen receptor and indirectly after conversion to estradiol and binding to the estrogen receptor. Both estradiol and androgens downregulate osteoclastogenesis (30, 31). Recent studies have indicated a significant role of estradiol for normal development of the male skeleton (32, 33). Androgens also stimulate endocortical and periosteal bone formation on growth plates through as yet undefined mechanisms (34). The stimulatory effect of androgens on periosteal bone formation seems to be very specific since it is opposite to the effect of estrogen on periosteal

bone formation (35). Testosterone also appears to activate the growth hormone/insulin growth factor I axis (36, 37). Cytokines, growth factors and other hormones are expected to play similar roles as in the female skeleton.

Osteoporosis in men

Osteoporosis in men may be divided into the following groups: 1. senile or age-related osteoporosis, 2. primary or idiopathic osteoporosis, 3. osteoporosis secondary to other diseases, including alcoholism and smoking. Some authors also include senile osteoporosis in the primary osteoporosis group. In contrast to osteoporosis in women, secondary causes may be detected in about 55% of men with osteoporosis (38).

1. Senile osteoporosis

Bone loss occurring with age is an important feature of osteoporosis in men. The cause of this loss is unknown, but a number of factors have been postulated to be involved. An age-related increase in bone turnover has been observed, which might be linked to changes in growth factor or cytokine physiology (39). Other factors which may contribute are nutritional deficiencies, inactivity and loss of gonadal function. There is evidence of a decline in calcium absorption with aging, in men as well as in women, especially after the age of 60 (40). In parallel, there is also an increase in PTH and a decline in 25-hydroxy vitamin levels with age (41, 42). There are conflicting data whether aging in men is associated with a decrease in plasma testosterone concentrations. Later studies, including exclusively healthy, ambulatory young and elderly men show a decrease in plasma testosterone levels, although of a lesser magnitude than reported in previous studies, the mean values at age 75 being about two thirds of those at age 25 (43).

2. Idiopathic (primary) osteoporosis

Osteoporosis in men has been termed idiopathic if no known cause of bone disease can be identified on clinical or laboratory grounds. The frequency of idiopathic osteoporosis in men has been found to be high in several studies (8, 44, 45). The

character of idiopathic osteoporosis in men is relatively indistinct. After major secondary contributors to bone loss have been eliminated, more detailed biochemical and histomorphometric analyses fail to reveal consistent features. Several studies have indicated osteoblastic dysfunction in men with idiopathic osteoporosis (46, 47), whereas Nordin et al. have suggested that accelerated resorption may be a primary mediator (48).

3. Secondary osteoporosis

In various studies, 30–60% of men evaluated for vertebral fractures had secondary causes contributing to the presence of bone disease (8, 44, 49, 50). The main conditions causing secondary osteoporosis in men are glucocorticoid excess, hypogonadism, alcoholism, gastrectomy and various gastrointestinal diseases, and hypercalcaemia. In the largest series of men evaluated for spinal osteoporosis, glucocorticoid excess was the most prominent secondary causes identified, accounting for 16–18% (8, 49). The primary mechanism for the negative effect of glucocorticoids on the skeleton appears to be via a direct receptor-mediated inhibitory effect on osteoblast activity (51, 52). Furthermore, exogenous steroids markedly reduce testosterone levels in men by mechanisms not fully defined (53–55).

Sex steroids have major influences on the regulation of bone metabolism. Constitutionally delayed puberty is associated with permanent reductions in bone mineral density (20). Androgens also appear essential for the maintenance of bone mass in adult men (23). Hypogonadism has been described in 5–33% of men evaluated for vertebral fractures and osteoporosis (8, 49, 56). Hip fractures in men occur more commonly in the setting of hypogonadism (57). Reduction in bone mass is associated with several forms of hypogonadism, including castration, primary hypogonadism, hyperprolactinemia, anorexia and hemochromatosis (23–25, 58). Hypogonadism possibly contributes to the reduced bone mass associated with glucocorticoid excess, renal insufficiency and other conditions (59). A threshold level of serum testosterone below which the

skeleton is impaired has been postulated, but is not yet established.

Alcoholism is strongly associated with osteoporosis in men, but the degree to which bone disease is present in the entire population of alcoholics remains uncertain. In epidemiological studies (8, 9, 12) and longitudinal studies (11), alcoholism has been found to be associated with increased rates of bone loss. The mechanism for the effect on bone is not fully known. The relationship between alcoholism and accidental injury is well known. However, there are also indications of generalized skeletal fragility in alcoholics. Iliac crest biopsies usually reveal significant reductions in trabecular bone volume, osteoid matrix, number of osteoblasts and overall rate of bone formation (60–63). Chronically alcoholic patients exhibit significantly lower osteocalcin levels than age-matched controls (64, 65). Furthermore, a dose-dependent suppressive effect of alcohol on circulating osteocalcin levels have been demonstrated (66, 67). A toxic effect on the osteoblast has been indicated in several studies (68, 69). Finally, chronic alcoholic males suffer from impotence, sterility and testicular dystrophy (70).

Tobacco smoking is also associated with lowered BMD and increased fracture rates (8–10). Furthermore, tobacco smoking was linked to increased prevalence of vertebral fractures in men in a cohort study (8). The relative risk of vertebral fractures in smokers in this study was found to be 2.3 (8). Hip fracture rates are also higher in currently smoking men than in non-smokers (11).

Diagnosis

Guidelines for the evaluation of men with low BMD or men suspected of having low BMD are not established. The most important diagnostic criterium is a clear history of low trauma fractures. Furthermore, osteoporosis should be suspected in the presence of conditions associated with osteoporosis. The following diagnostic procedures should be considered when osteoporosis is suspected:

1. initial evaluation with history, physical, and routine biochemical measures,
2. evaluation of differential diagnosis,
3. radiography for detection of vertebral fractures,
4. BMD measurements,
5. histomorphometric characterization in unclear cases.

Routine biochemical analyses should include: Serum creatinine, serum calcium and phosphorus levels, serum albumine, ALP, ESR, folate, testosterone and TSH levels, and perhaps 25-hydroxy vitamin D levels, before more complex investigations are made. Further investigations include PTH, sex hormone binding globulin, LH and parameters of malabsorption.

It is important to identify patients with secondary osteoporosis, as treatment of the underlying disease may reduce bone loss. The possibility of malignant disease with skeletal affection should be ruled out.

While BMD less than 2.5 SD below maximal BMD is defined as osteoporosis in women, there is not enough experience to determine a corresponding limit in men. Recent studies have shown that hip and spine BMD are clearly reduced in a series of men with hip fracture compared with age-matched controls (71, 72).

Histomorphometric investigation may be indicated in men in whom a thorough biochemical evaluation has failed to reveal an etiology for osteoporosis.

Therapy

Treatment of osteoporosis in men is an unexplored field. There are no approved therapies for male osteoporosis. It is important to diagnose underlying disease, as treatment of this may reduce bone loss.

The effect of androgen replacement in hypogonadal men with osteoporosis is unclear. There have been several reports of moderate increases in BMD with androgen replacement in adult men with hypogonadism (26, 58, 73, 74). In a study by Reid et al., testosterone treatment was shown to increase BMD in men treated with glucocorti-

coids (75). Stepan et al. treated castrated men with calcitonin and showed biochemical evidence for reduction in bone turnover (23).

There has been one trial of calcitonin therapy in a small group of men with idiopathic osteoporosis. This study demonstrated a tendency for BMD to increase during a 24-month treatment interval, but the change was not significantly different from the control group (76). Men have also comprised the majority in a series of patients receiving glucocorticoids who responded to calcitonin (77).

Male patients with osteoporosis have been included in mixed patient populations and seem to experience beneficial effects on calcium balance and lumbar spine BMD during treatment with pamidronate (78). In a recent study including 241 men with osteoporosis, alendronate treatment for two years was shown to increase BMD significantly at the lumbar spine (7.1%), at the femoral neck (2.5%) and total body (2.0%) (79). The magnitude of the effect on BMD was similar to that reported in postmenopausal women with osteoporosis after two years of therapy (80). Alendronate also reduced the incidence of vertebral fractures and prevented reduction in height (79). Previous studies have shown beneficial effects of alendronate and other bisphosphonates in men with glucocorticoid induced osteoporosis (81–83).

PTH administration has been shown to increase trabecular bone formation and bone volume in osteoporotic subjects (84–87). Slovik et al. reported that combined PTH and 1.25-dihydroxyvitamin D administration increased spinal bone mass and improved intestinal calcium absorption (85). In a recent study PTH-(81-34) was shown to increase BMD both in the spine and femoral neck in an 18-month randomized, double blind, placebo-controlled trial of 23 men with idiopathic osteoporosis (87).

An adequate intake of calcium and vitamin D is assumed to be important for maintenance of bone mass. Calcium balance studies have been performed in young men. Nordin et al. concluded that an intake of 900 mg daily was required to ensure balance in 90% of subjects studied

(88). As mentioned previously, there is a decline in calcium absorption and an increase in PTH levels with aging in men as in women (40, 41). Calcium supplementation is found to suppress PTH in older men (89). In the absence of definitive data, a reasonable approach would be to recommend a calcium intake of 1000–1500 mg daily.

In conclusion, there are few trials on osteoporosis in men using antifracture efficacy as an endpoint, and only few using other endpoints. Decisions concerning treatment of osteoporosis in males are therefore mainly based on studies in women.

References

1. Falch JA, Ilebekk A, Slungaard U. Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 12–6.
2. Bacon WE, Smith GS, Baker SP. Geographic variation in the occurrence of hip fractures among the elderly white US population. *Am J Public Health* 1989; 79: 1556–8.
3. Naessen T, Parker R, Persson I, Zack M, Adami HO. Time trends in incidence rates of first hip fracture in the Uppsala Health Care Region, Sweden, 1965–1983. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 289–99.
4. Maggi S, Kelsey JL, Litvak J, Heyse SP. Incidence of hip fractures in the elderly: A crossnational analysis. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 232–41.
5. Falch JA, Kaastad TS, Bøhler G, Espeland J, Sundsvold OJ. Secular increase and geographical differences in hip fracture incidence in Norway. *Bone* 1993; 14: 643–5.
6. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285–9.
7. O'Neill TW, Felsenburg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010–8.
8. Seeman E, Melton III LJ. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977–83.

9. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston Jr CC. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 286–91.
10. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelman SL, Holbrook T. Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Publ Health* 1993; 83: 1265–70.
11. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2: 16–25.
12. Israel Y, Orrego H, Holt S. Identification of alcohol abuse: thoracic fractures on routine chest x-rays as indicators of alcoholism. *Alcoholism* 1980; 4: 420–2.
13. Meyer HE, Falch JA, O'Neill T, Tverdal A, Varlow J, and the European Osteoporosis group. Height and body mass index in Oslo, Norway, compared to other regions of Europe. *Bone* 1995; 17: 347–50.
14. Bonjour JP, Thientz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555–63.
15. Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, Cauley JA, Schramm MM, Barresi ML et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 270–4.
16. Kanders B, Dempster DW, Lindsay R. Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1989; 3: 145–9.
17. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82–7.
18. Nilsson BE, Westlin NE. Bone density in athletes. *Clin Orthop Related Res* 1971; 77: 179–82.
19. Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual energy X-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17: 75–85.
20. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Greenspan SL, Rosenthal DI, Crowley Jr WF. Osteoporosis in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992; 326: 600–4.
21. Mazess RB, Barden HS, Drinka PJ et al. Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in US white men. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 645–52.
22. Tobin JD, Fox KM, Cejku ML. Bone density changes in normal men: a 4–19 year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 102.
23. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated men exhibit bone loss: Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523–7.
24. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, Klibanski A. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med* 1986; 104: 777–82.
25. Greenspan SL, Oppenheim DS, Klibanski A. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. 1989; 110: 526–31.
26. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley Jr WF. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 776–83.
27. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS et al. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 854–7.
28. Purohit A, Flanagan A, Reed MJ. Estrogen synthesis by osteoblast cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 61: 152–7.
29. Smith EP, Boyd J, Frank Gr, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–61.
30. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257: 88–91.
31. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. *J Clin Invest* 1995; 95: 2886–95.
32. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–98.
33. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S,

- Jennings J, Wergedal J et al. Studies of the mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1322–9.
34. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism In: Testosterone. Action-Deficiency substitution. Nieschlag E, Behre, eds. Berlin: Springer-Verlag, 187–207.
35. Turner RT, Hannon KS, Demers LM, Buchanan J, Bell NH. Differential effects of gonadal function on bone histomorphometri in gonadectomized male and female rats. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 557–63.
36. Benz DJ, Haussler MR, Thomas MA, Speelman B, Komm BS. High-affinity androgen binding and androgenic regulation of alfa(I)-procollagen and transforming growth factor-beta steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1991; 128: 2723–30.
37. Nicolas V, Prewett A, Bettica P. Age-related decreases in insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-B in femoral cortical bone from both men and women: implications for bone loss with aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1011–6.
38. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 589–601.
39. Johansson AG, Forslund A, Hambræus L, Blum WF, Ljunghall S. Growth-hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 915–21.
40. Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R, Nordin BEC. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970; 2: 535–7.
41. Wiske PS, Epstein S, Bell NH, Queener SF, Edmondson J, Johnston CCJ. Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. *N Engl J Med* 1979; 300: 1419–21.
42. Andres DB, Morgan CH, Garry PJ, Omdahl JL. Age-related changes in immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 724–31.
43. Vermeulen A. Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 221–4.
44. Resch H, Pietschmann P, Woloszczuk W, Krexner E, Bernecker P, Willvonseder R. Bone mass and biochemical parameters of bone metabolism in men with spinal osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 542–5.
45. Parfitt AM, Duncan H. Metabolic bone disease affecting the spine. In: Rothman R, ed. *The spine*, 2. ed. Philadelphia: Saunders, 1982: 775–905.
46. DeVernejoul MC, Bielakoff J, Herve M. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in middle-aged men. *Clin Ortop* 1983; 179: 107–15.
47. Hills E, Dunstan CR, Wong SYP, Evans RA. Bone histology in young adult osteoporosis. *J Clin Pathol* 1989; 42: 391–7.
48. Nordin BEC, Aaron J, Speed R, Francis RM, Makins N. Bone formation and resorption as the determinants of trabecular bone volume in normal and osteoporotic men. *Scott Med J* 1984; 29: 171–5.
49. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner* 1989; 5: 347–57.
50. Kelepouris N, Kaplan F, Attie M. Severe osteoporosis in men: a nine year follow-up study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: S332.
51. Canalis EM. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultered rat calvariae. *Endocrinology* 1983; 112: 931–9.
52. Dietrich JW, Canalis EM, Maina DM. Effect of glucocorticoids in fetal rat bone collagen synthesis in vitro. *Endocrinology* 1979; 104: 715–21.
53. Doerr R, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 622–9.
54. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648–51.
55. Veldhuis JD, Lizarralde G, Iranmanesh A. Divergent effects of short term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotropic axes in normal men. *J Clin Endo Metab* 1992; 74: 96–102.
56. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men: diagnosis, pathophysiology, and prevention. *Medicine* 1990; 69: 137–52.
57. Stanley HL, Schmitt BP, Poses RM, Deiss WP. Does hypogonadism contribute to the occurrence of minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 766–71.

58. Diamond T, Stiel D, Posen S. Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 39–43.
59. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352–64.
60. Crilly RG, Anderson C, Hogan D. Bone histomorphometry, bone mass and related parameters in alcoholic males. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 269–76.
61. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduced bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86: 282–8.
62. Bikle DD, Genant HK, Cann CE. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985; 103: 42–8.
63. Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E. Bone disorder in men with chronic alcoholism: A reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 118–124.
64. Jaouhari J, Schiele F, Pirollet P. Concentration and hydroxyapatite binding capacity of plasma osteocalcin in chronic alcoholic men: effect of three-week withdrawal therapy. *Bone Miner* 1993; 21: 171–8.
65. Labib M, Adel-Kader M, Ranganath L. Bone disease in chronic alcoholism: the value of plasma osteocalcin measurement. *Alcohol Alcohol* 1989; 24: 141–4.
66. Rico H, Cabranes JA, Cabello J, Gomez-Castresana F, Hernandez ER. Low serum osteocalcin in acute alcohol intoxication: a direct effect of alcohol on osteoblasts. *Bone Miner* 1987; 2: 221–5.
67. Nielsen HK, Lundby L, Rasmussen K, Charles P, Hansen C. Alcohol decreases serum osteocalcin in a dose-dependent way in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 173–8.
68. Friday K, Howard GA. Ethanol inhibits human bone cell proliferation and function in vitro. *Metabolism* 1991; 40: 562–5.
69. Chavassieux P, Serre CM, Vernaud P. In vitro evaluation of dose-effects of ethanol on human osteoblastic cells. *Bone Miner* 1993; 22: 95–103.
70. Valimaki M, Salaspuro M, Ylikahri R. Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 469–77.
71. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Tkatch L, Rapin C-H et al. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 147–54.
72. Karlsson MK, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I, Obrant KJ. Bone mineral content in hip fracture patients. *Bone* 1993; 14: 161–5.
73. Isaia G, Mussetta M, Pecchio F, Sciolla A, Di Stefano M, Molinatti GM. Effect of testosterone on bone in hypogonadal males. *Maturitas* 1992; 15: 47–51.
74. Devogelaer JP, De Cooman S, Nagant de Deuxchaisnes C. Low bone mass in hypogonadal males: Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 1992; 15: 17–23.
75. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173–7.
76. Agrawal R, Wallach S, Cohn S, Tessier M, Verch R, Hussain M et al. Calcitonin treatment of osteoporosis. In: Pecile A, ed. *Calcitonin*. Amsterdam: Excerpta Medica, vol. 540: 237.
77. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizzato G. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 71–6.
78. Valkema R, Vismans F-JFE, Papapoulos SE, Pauwels EKJ, Bijvoet OLM. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989; 5: 183–192.
79. 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: 604–10.
80. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
81. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–7.
82. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
83. Reid DM, RA Hughes, Laan RFJM, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a

- randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–13.
84. Reeve J, Neunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J* 1980; 7: 1340–4.
85. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT, Daly MA, Campbell JA et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1.25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 377–81.
86. Reeve J, Bradbeer JN, Arlot M, Davies UM, Green JR, Hampton L et al. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy: biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 162–70.
87. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effect on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3069–76.
88. Nordin BEC. Calcium in human biology. New York: Springer Verlag.
89. Kochersberger G, Westlund R, Lyles KW. The metabolic effect of calcium supplementation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 192–6.

Sekundær osteoporose

KJELL HAAVIK NILSEN

Osteoporose betegnes som sekundær når den er utviklet under sykdom eller medikamentbruk som det er kjent at osteoporose kan være en komplikasjon til. Hos noen er det hovedårsaken til osteoporosen. Men for de fleste bør sykdommen eller medikamentet kun ses på som en risikofaktor som kommer i tillegg til vanlige risikofaktorer for osteoporose, slik som lav maksimal benmasse, tidlig menopause, lav vekt/høyderatio, høy alder, aldersrelatert hypogonadisme, og langvarig inaktivitet. Den behandlingsmessige tilnærming til sekundær osteoporose bør derfor være tilsvarende som til primær osteoporose: å søke å mest mulig redusere effekten av alle aktuelle risikofaktorer.

Sekundær osteoporose er vanligere blant menn enn kvinner. Litteraturen antyder at sykdommer eller medikamenter som er assosiert med osteoporoseutvikling er til stede hos 40–60 % av menn og 20–35 % av kvinner som har virvel- eller hoftebrudd (1–3).

Generelt kan man si at unge mennesker med osteoporoserelaterte brudd ofte har en underliggende tilstand, og at pasienter med sekundær osteoporose oftere har brudd i yngre alder enn de som har primær osteoporose.

Listen over årsaker til sekundær osteoporose er etter hvert blitt lang (4). Men dokumentasjonen på hvor stor rolle sykdommen eller medikamentet spiller i utviklingen av osteoporose er svært varierende. Dokumentasjon for økt bruddrisiko mangler for flere av dem.

Noen av sykdommene som assosieres med osteoporose kan forklares med indirekte assosiasjon eller tilfældigheter. Den praktiske betydningen av flere av assosiasjonene er derfor usikker. De som synes sikre og som er relativt vanlige bør man være fortrolig med. Osteoporoseutredning av pasienten kan dermed gjennomføres tidlig,

slik at forebyggende tiltak kan iverksettes og risikoen for fremtidige brudd reduseres.

Tabell 1 viser viktige, hyppige årsaker til sekundær osteoporose som også har påvist økt bruddrisiko. Tabell 2 viser sjeldnere årsaker med påvist økt bruddrisiko, og Tabell 3 viser medikamenter og sykelige tilstander assosiert med osteoporose, men som ikke har sikker påvist økt bruddrisiko. Noen av dem skal omtales nærmere.

Medikamentelle årsaker

De hyppigste årsakene til sekundær osteoporose er medikamentelle. De aktuelle medikamentene gir økt bentap på forskjellig vis (5). Når man

Tabell 1. Medikamenter og sykelige tilstander som er viktige, hyppige årsaker til sekundær osteoporose og som har påvist økt bruddrisiko

Medikamenter

Glukokortikoider

Endokrine sykdommer

Hypogonadisme hos menn og kvinner

Tyreotoksikose

Revmatiske sykdommer

Revmatoid artritt

Gastrointestinale sykdommer

Post-gastrektomistatus

Alvorlige, kroniske leversykdommer

Inaktivitet

Apoplexia cerebri m/pareser

Multipel sklerose m/pareser

Tabell 2. Medikamenter og sykelige tilstander som kan være sjeldne, men viktige årsaker til sekundær osteoporose med påvist økt bruddrisiko

Medikamenter

Heparin
Cytostatika

Endokrine sykdommer

Cushings syndrom
Hyperparatyreoidisme
Akromegali
Ulike syndromer
(Klinefelters syndrom,
Turners syndrom,
Kallmanns syndrom)

Benmargssykdommer

Myelomatose
Andre myelomer
Leukemi
Lymfomer
Systemisk mastocytose

Gastrointestinale sykdommer

Malabsorpsjon (blant annet cøliaki)
Inflammatoriske tarmsykdommer
Alvorlige, kroniske leversykdommer

Forskjellig

Anoreksinevrose
Treningsindusert amenoré
Organtransplanterte
Langvarig parenteral ernæring

initierer behandling med slike medisiner bør man alltid ha i tankene muligheter for osteoporoseutvikling, og utrede pasienten slik at eventuelle nødvendige forebyggende tiltak kan iverksettes. For noen av medikamentenes vedkommende, i hvert fall hos pasienter som allerede har risiko for å få osteoporose, bør slikt tiltak starte samtidig med oppstart av medikamentet.

Tabell 3. Medikamenter og sykelige tilstander som kan være årsaker til sekundær osteoporose, men som ikke sikkert har påvist økt bruddrisiko

Medikamenter

Antiepileptika
Tyroksin
Litium

Endokrine sykdommer

Diabetes mellitus type I
Addisons sykdom

Revmatiske sykdommer

Bekhterevs sykdom
Systemisk lupus erythematosus

Forskjellig

Kronisk obstruktiv lungelidelse
Visse anemier

Glukokortikoider

Glukokortikoider er den medikamentgruppen som hyppigst bidrar til osteoporose (5, 6). Den tidligere utbredte bruken av systemiske glukokortikoider ved astma, kronisk leddgikt og utbredte hudsykdommer har vist at selv doser under 10 mg daglig med prednison eller prednisolon kan bidra til utvikling av osteoporose (6, 7). Glukokortikoider til inhalasjon kan over tid også ha en negativ virkning på benmassen, men det er ingen holdepunkter for at det er av stor klinisk betydning (8). Det er spesielt ingen holdepunkter for økt bruddrisiko.

Glukokortikoidene virker langt sterkere på trabekulært enn på kortikalt benvev. De fører derfor først og fremst til osteoporose av columna og økt risiko for kompresjonsbrudd av virvler. Risikoen for osteoporose er spesielt stor ved høy kumulativ dose av glukokortikoidet, alder under 15 år og over 50 år og postmenopausal status hos kvinner (7).

Glukokortikoider bidrar til osteoporoseutvikling via flere mekanismer. De synes å være like for menn og kvinner (7, 9). Patogenesen er ennå ikke fullstendig klarlagt. Det synes imidlertid

ganske sikkert at glukokortikoidene påvirker både osteoklastenes og osteoblastenes funksjoner. De tydeligst påviste effektene er direkte hemning av osteoblastenes replikasjon, reduksjon av antall funksjonelle osteoblaster og reduksjon av kollagenproduksjonen, som til sammen bidrar til redusert benformasjonsrate. Glukokortikoider har også en stimulerende effekt på osteoklastenes funksjoner, med derav følgende økt benresorpsjon. Redusert syntese av østrogene og androge- ne hormoner og vekstfaktor IGF-1 bidrar også til redusert benmasse. Det samme gjør redusert opptak av kalsium i tynntarmen og økt kalsiumtap i tykktarmen og i nyrene, med derav følgende sekundær hyperparatyreoidisme. Det er spesielt den første tiden etter oppstart av glukokortikoidet at man ser et betydelig økt benmassetap. Målinger har vist hele 12–15 % reduksjon av trabekulært benvev i løpet av de første 12–18 månedene. Deretter avflater bentapshastigheten (5). Muskelsvekkelse forårsaket av glukokortikoidet og relativ inaktivitet kan også påvirke benmassen negativt, og det øker risikoen for å falle.

Det er blitt anbefalt flere regimer for profylakse og behandling av glukokortikoidindusert osteoporose (7, 10). Felles for dem er anbefalinger om bruk av lokalvirkende glukokortikoider fremfor systemiske der det er mulig, lavest mulig systemiske dose og bruk av preparatet i kortest mulig tid. De siste års studier har gitt oss gode grunner til å anbefale daglig tilskudd av 1 200–1 500 mg kalsium og 800 IE vitamin D til pasienter med risiko for glukokortikoidindusert osteoporose (11). Det reduserer bentapshastigheten i columna og har en viss reduserende effekt på bruddrisikoen. Mange anbefaler også hormonsubstitusjon med østrogen til kvinner med glukokortikoidindusert osteoporose til tross for at det ikke foreligger noen dokumentasjon på at østrogen reduserer den store bruddrisikoen (7). Derimot er det nylig vist at bisfosfonatene alendronat og etidronat ikke bare stopper benmassetapet i columna ved glukokortikoidindusert osteoporose, men at de begge kan redusere bruddrisikoen signifikant (12, 13). Det er nylig vist at det nye bisfosfonatet risedronat også

stopper benmassetapet ved glukokortikoidindusert osteoporose. Studien antyder bruddforebyggende effekt, men den er ikke langvarig og stor nok til å demonstrere det sikkert (14). Kalsitonin reduserer også bentapshastigheten hos disse pasientene, men det er ikke vist at det reduserer bruddrisikoen (15). Men kalsitonin kan ha en smertedempende effekt ved symptomgivende kompresjonsfrakturer i columna.

Antiepileptika

Pasienter på langtidsbehandling med antiepileptikaene fenemal, fenytoin og karbamazepin får forstyrret metabolisme av vitamin D, kalsium og benvev (16, 17). Det er funnet både osteomalasi og osteoporose hos slike pasienter, men det er ikke sikkert påvist økt bruddrisiko. Antiepileptika i fenobarbitalgruppen er induserere av mikrosomale enzymer, noe som fører til blant annet økt katabolisme av vitamin D til inaktive metabolitter, og økt katabolisme av 17-beta-østradiol. I høye doser reduserer de også kalsiumabsorpsjonen fra tarmen. Det tilrådes derfor at pasienter på langtids høye doser av disse antiepileptika har et adekvat daglig inntak av kalsium (1 500 mg) og vitamin D (800 IE).

Tyroksin

I noen studier er det funnet at pasienter som tar tyroksin på vel aksepterte indikasjoner, og i doser som ikke gir klinisk hypertyreose, har økt benmassetap (3, 18). En studie fant imidlertid ingen tegn til akselerert bentap (19). Det er heller ikke vist at bruk av tyroksin i eutyreote doser gir økt risiko for brudd. Siden det er snakk om livslang medikasjon, selv om virkningen på benvev er usikker, anbefales det likevel å være oppmerksom på muligheten for at tyroksin i terapeutiske doser kan bidra til redusert benmasse, spesielt hos pasienter som allerede har økt risiko for osteoporose. Dersom det er mulig, bør benmassen måles innimellom.

Heparin

Pasienter som bruker heparin sammenhengende i flere måneder, får generalisert osteoporose og økt risiko for brudd (20). Imidlertid er det sjel-

den aktuelt med langtidsbruk av heparin i store nok doser (10–15 000 U/dag) hos andre enn gravide, der warfarin (Marevan) er kontraindisert. Det er noe usikkert hvor mye av osteoporosen som er reversibel ved seponering av heparin. Det er ingen holdepunkter for at lavmolekylære heparinanaloger, slik som Fragmin, øker benmassetapet (21).

Litium

Det har lenge vært kjent at behandling med litium kan føre til hyperparatyroidisme. I følge tidligere studier kan langtidsbehandling være assosiert med akselerert bentap (20). To nyere studier fant imidlertid ingen sikker effekt på benmassen (22, 23). Det er ikke vist at litium gir økt bruddrisiko. Da behandlingen gjerne går over flere år, anbefales det likevel å være oppmerksom på muligheten for økt osteoporoserisiko, spesielt hos yngre pasienter med økt turnover av benvev, og andre som allerede har økt osteoporoserisiko. Dersom det er mulig, bør benmassen måles innimellom, i hvert fall hos de som også har andre risikofaktorer.

Cytostatika

Kjemoterapi i doser brukt i kreftbehandling kan føre til økt benmassetap og osteoporose, spesielt metotreksat og ciklosporin A (24). Det er usikkert hvorvidt dette er tilfelle ved lavdosebehandling med metotreksat ved psoriasis og leddgikt (25).

Endokrine sykdommer

Den store risikoen for alvorlig osteoporose ved Cushings sykdom, Klinefelters syndrom og Kallmanns syndrom er velkjent (1). Men disse er svært sjeldne. Andre vanligere endokrine lidelser er også assosiert med osteoporose.

Hypogonadisme

Den hyppigste endokrine årsaken til sekundær osteoporose hos både kvinner og menn er hypogonadisme (3). Det er veldokumentert at redusert produksjon av østrogen fører til akselerert bentap hos kvinner og økt risiko for brudd, tydeligst demonstrert ved menopausen. Hos menn

ser man også at benmassen reduseres med årene, parallelt med en aldersrelatert reduksjonen i gonadefunksjonen. Men når fallet i testosteronnivået korrigeres for alder, predikerer det ikke sikkert benmassetap (1). Hypogonadisme regnes likevel for å være en av de vanligste sekundære årsaker til osteoporose hos menn. Ved klar hypogonadisme hos relativt unge menn finner man ofte abnorm kalsiummetabolisme, redusert benmasse og vertebrale brudd. Man har også funnet at voksne menn som hadde forsinket pubertet har nedsatt benmasse sammenlignet med menn som gjennomgikk puberteten til vanlig tid. Det er også funnet en positiv assosiasjon mellom serumøstradiolkonsentrasjon hos menn over 65 år og benmassen (1). Behandlingen av osteoporose ved gonadeinsuffisiens hos menn er testosteronsubstitusjon, tilsvarende som det hos kvinner med østrogeninsuffisiens er østrogensubstitusjon. Disse pasientene bør også sikres et adekvat daglig inntak av kalsium (1 500 mg) og vitamin D (800 IE).

Premenopausal amenoré

Mange studier har vist at kvinnelige topprente atleter med amenoré har lavere benmasse enn de som menstruerer (3). Kvinner med anoreksia nervosa får også amenoré og osteoporose. Det samme ses etter premenopausal bilateral ooforektomi. Behandlingen av disse pasientene kan være vanskelig og svært komplisert, og innebærer blant annet østrogensubstitusjon.

Hyperparatyroidisme

Omkring 10 % av pasientene med hyperparatyroidisme, for det meste postmenopausale kvinner, har betydelig nedsatt benmasse og vertebrale kompresjonsbrudd (3). Sekundær hyperparatyroidisme er langt vanligere enn primær. Denne tilstanden er assosiert med lidelser som fører til osteomalasi, som kronisk nyresykdom, tilstander som krever antiepileptisk medikasjon, gastrektomi og andre lidelser som fører til malabsorpsjon. Der er betydelig heterogenitet med hensyn til bentap hos slike pasienter, og mange av dem har en blanding av osteomalasi og osteoporose. Det er vanskelig å skille ut hva som skyl-

des hyperparatyreoidisme og hva som skyldes primærsykdommen eller behandlingen av den. Det samme gjelder immunosupprimerte pasienter ved nyre- og hjertetransplantasjon. Disse pasientene får også ofte uttalt osteoporose (1).

Thyreoidesykdommer

Tyreotoksikose er assosiert med økt benvevstap hos både menn og kvinner (1, 3). Selv om en stor del av den akutt oppståtte osteoporosen er reversibel, ser man at pasienter som tidligere er blitt behandlet for tyreotoksikose med tyreidektomi har utviklet vedvarende osteoporose.

Kortikalt ben blir mer affisert enn trabekulært slik at det er spesielt risikoen for proksimal femurfraktur som er økt hos disse pasientene.

Insulinavhengig diabetes mellitus

Flere tidligere studier har rapportert redusert benmasse hos pasienter med insulinavhengig diabetes mellitus. Noen studier tyder på at risikoen for osteoporose er størst hos de som har en vanskelig kontrollerbar diabetes. Men blant annet i en nyere case-kontroll studie ble det ikke funnet økt bruddrisiko (1). Det er derfor foreløpig usikkert om diabetes representerer noen viktig risikofaktor for osteoporose. Man bør likevel være oppmerksom på muligheten for det, og utrede bruddrisikoen i hvert fall hos pasienter som har andre risikofaktorer.

Revmatiske sykdommer

Mange betennelsesaktige revmatiske sykdommer er assosiert med osteoporose, spesielt leddgikt, systemisk lupus erythematosus og Bekhterevs sykdom (1, 26, 27). Patogenesen er kompleks. Det er ikke definitivt fastslått hva som betyr mest, sykdommens betennelsesaktivitet, bruk av systemiske glukokortikoider eller relativ inaktivitet. Behandlingen kan være komplisert når man skal ta hensyn til både den underliggende sykdommen, dens behandling og osteoporosen.

Maligne sykdommer

Man finner generalisert osteoporose ved flere maligne lidelser, spesielt myelomatose og andre myeloproliferative sykdommer (1). De har økt

bruddrisiko og i tillegg økt risiko for patologiske brudd. Det gjelder spesielt brystcancer, men lunge-, prostata- og visse andre typer cancer kan også forårsake patologiske brudd. Mange behandlingsformer for cancer gir økt risiko for osteoporose. Terapeutisk ooforektomi eller orkiektomi kan føre til betydelig benvevstap og økt bruddrisiko. Det samme kan hypofysektomi og adrenalektomi. Kjemoterapi kan i seg selv virke negativt på benmetabolismen, men kan også virke ved å supprimere ovarialfunksjonen i premenopausale kvinner.

Gastrointestinale sykdommer

Alle lidelser som forårsaker malabsorpsjon kan føre til osteoporose og økt risiko for brudd av femur (1, 3). Spesielt ser man dette etter gastrektomi. Men det sees også ved cøliaki, Crohns sykdom og etter tynntarmreseksjon. Peptisk ulcus synes å være relatert til benmasse og brudd ved sin sammenheng med gastrektomi og malabsorpsjon. Ved kroniske leversykdommer er det også økt insidens av metabolsk bensykdom, både osteomalasi og osteoporose.

Inaktivitet

Fullstendig immobilitet fører til sterkt benvevstap (1). Alle sykelige tilstander som fører til relativ inaktivitet har negative effekter på benmassen, slik som hjerneslag med lammelser, multipel sklerose og andre nevrologiske sykdommer som fører til lammelser og inaktivitet. Det er blant annet vist at folk som har lammelser etter hjerneslag har lavere benmasse på den lamme siden enn på den friske (3). Deres økte bruddrisiko kan delvis tilskrives osteoporosen, delvis falltendens.

Forskjellige tilstander

Kronisk obstruktiv lungelidelse og astma har også blitt assosiert med osteoporoseutvikling, og i noen studier er det også påvist økt bruddhyppighet. Hvorvidt dette skyldes lungelidelsen eller behandlingen av den, er høyst usikkert. Kjente assosiasjoner mellom osteoporose og glukokortikoidbruk, sigarettøyking, alkoholbruk og inaktivitet kan forklare assosiasjonen med lungelidelsene (1, 3, 28).

Flere andre sjeldnere sykdomstilstander er assosiert med sekundær osteoporose. Mange av dem er såpass sjeldne at de har liten betydning i den store sammenheng, men for den enkelte pasient er assosiasjonen viktig. For noen av dem er dokumentasjonen på assosiasjonen svak. For andre virker den ganske sikker. Mastocytose bør nevnes. Det er en mastocellesykdom som kan angriper flere organer. I 75 % av tilfellene er knoklene angrepet med osteoporose, osteosklerose eller en blanding (1). Det bør også nevnes at det er rapportert en assosiasjon mellom osteoporose og pernisiøs anemi og talassemi, og det er funnet mulig økt bruddrisiko ved begge (1). Disse pasientene bør derfor også utredes med tanke på andre risikofaktorer.

Konklusjon

Mange medikamenter og sykelige tilstander disponerer for osteoporoseutvikling. Det er viktig å være klar over dem, spesielt de vanligste som har påvist økt bruddrisiko, og utrede pasientene for andre risikofaktorer. Dermed kan intervensjon startes tidlig. Generelt sett innebærer forebygging og behandling ved sekundær osteoporose best mulig behandling av den underliggende sykdommen, lavest mulig dose av det osteoporosefremkallende medikamentet og de medikamentelle og ikke-farmakologiske tiltak som det generelt anbefales for osteoporose.

Referanser

- Ebeling, PR. Secondary causes of osteoporosis in men. In: Orwoll ES. Osteoporosis in men. New York: Academic Press, 1999: 483–504.
- Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones, and bone mineral density in relation to occurrence of fractures in men. *Bone* 1998; 22: 147–51.
- Kohsla S, Melton LJ. Secondary osteoporosis. In: Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management. Rigg BL, Melton LJ, ed. Lippincott-Raven. New York 1995: 183–204.
- Magnus J. Secondary osteoporosis. In: Workshop. Treatment of osteoporosis. Wærsted A, Roksvaag PO, Beermann B, Strandberg K, eds. Oslo: Norwegian Medicines Control Authority, 1997: 109–21.
- Lukert, BP. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. In: Osteoporosis. Fundamentals of clinical practice. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 105–9.
- Rackoff PJ, Rosen CJ. Pathogenesis and treatment of glukokortikosteroid-induced osteoporosis. *Drugs Aging* 1998; 12: 477–84.
- Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsman AB, Kender DL, Siminoski KG et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000 Feb; 29 (4): 228–51.
- Woodcock A. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Immunol* 1999; 101: 456–9.
- Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis. In: Orwoll ES, ed. Osteoporosis in men. New York: Academic Press. 1999: 417–36.
- Sambrook PN. Corticosteroid osteoporosis: practical implications of recent trials. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1645–9.
- Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 3, 2000. Oxford: Update Software, 2000.
- Adachi JB, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–7.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339 : 292–9.
- Reid, DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–13.
- Cranney A, Welch V, Adachi JD et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis (Cochran Reviews). In: The Cochrane Library. Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
- Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16: 87–116.
- Hahn TJ. Steroid and drug-induced osteopenia. In:

- Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press, 1995: 250–55.
18. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360–66.
 19. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340: 9–13.
 20. Papapoulos SE. Miscellaneous causes of osteoporosis. In: Favus MJ, ed. *Osteoporosis. Fundamentals of clinical practice*. New York: Lippincott-Raven, 1997: 117–21.
 21. Monreal M, Kafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haem* 1994; 71: 7–11.
 22. Cohen O, Rais T, Lepkifer E, Vered I et al. Lithium carbonate therapy is not a risk factor for osteoporosis. *Horm Metab Res* 1998; 30: 594–7.
 23. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O et al. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43: 1563–7.
 24. Pfeilschifter J, Diel IT. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570–93.
 25. Buckley LM, Leib ES, Cartularos KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1489–94.
 26. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 110–15.
 27. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522–30.
 28. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD, Ross PD. The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1495–1501.

Vedlegg 6

Bisfosfonatbehandling av osteoporos

MATS PALMÉR

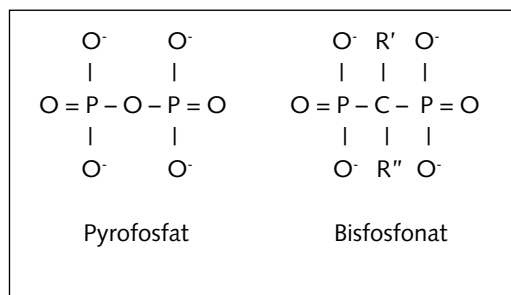
Möjligheten att behandla osteoporos med läkemedel är relativt ny. I epidemiologiska studier har man funnit ett sterkt samband mellom bentetthet og framtida frakturer (1) og det har derfor varit naturligt att försöka utveckla läkemedel som påverkar bentettheten positivt. De två prinsipiella möjligheterna för detta är en anabol respektive en antiresorptiv regim. Mycket av intresset har de senaste decennierna inriktet sig på gruppen bisfosfonater vilka har en sterkt affinitet till kalsiumfosfat og dermed till skelettet (2), og som viser seg effektive for behandling av ett flertal skelettsjukdomar og störningar i kalsiummetabolismen. Bisfosfonatene har antiresorptive effekter i skelettet (3) og tre preparat er godkända på indikasjonen osteoporos i Sverige, varav två (etidronat og alendronat) varit registrerte sedan några år medan ett (risedronat) relativt nyligen registrerats. Ytterligere preparat gjennomgår kliniske prøvninger.

Kemi

Pyrofosfat er en enkel kemisk forening (Figur 1) som hêmmer utfällning av kalsiumkarbonat vilket gjort att det anvânt som tillsats i tvättmedel, men även for att förhindra utfällning av kalsiumkarbonat i vatten- og oljeledninger. Inom medicinen har pyrofosfat använts som tillsats i tandkräm for att lösa opp tandsten og i samband med skelettscintigrafier. P g a hydrolysis i tarmen saknar pyrofosfat effekt om man ger det peroralt vilket kraftigt begränsat dess användning inom medicinen.

Bisfosfonater er kemiske substanser som har liknande fysikaliske og kemiske egenskaper som pyrofosfat, men som er resistente mot de hydrolytiske effektene av normalt forekommende pyrofosfater og fosfater. De inom medicinen använda bisfosfonatene karakterise-

ras av två C – P bindinger lokaliserade till samma kolatome (Figur 1).



Figur 1. Kemisk struktur for oorganisk pyrofosfat og de inom medicinen använda bisfosfonatene

P – C – P-strukturen ger möjlighet till ett sterkt antal variationer genom att manipulere med kolatomens sidokedjer. På dette sätt har man kunnet framställa ett sterkt antal bisfosfonater med varierende fysiologiske og biokemiske egenskaper (3).

Verkningsmekanismer

Bisfosfonatene virker ved behandling av bland annat osteoporos via hêmning på osteoklasternes benresorptive effekter i skelettet (3). De hêmmer dessutom mineraliseringen av skelettet og extraskelettale kalsiumutfällninger, inklusive D-vitamininducerade kalsiumutfällninger i artärer, njurar og hud (4). De förhindrer också periartikulär kalsiumutfällning i samband med artriter, hvilket har lett till att man prøvat att använda etidronat for att förhindra heterotrop förkalkning i samband med höftkirurgi og paraplegi (5).

Olike bisfosfonater hêmmer mineralisering i ungefär samme utsträckning per viktenhet (3), medan däremot den antiresorptive effekten skiller seg opp till 10 000 ganger, se Tabell 1 (6).

Tabell 1. Antiresorptiv potens hos bisfosfonater godkända i Sverige på indikationen osteoporos

Bisfosfonat	Försäljningsnamn	Relativ potens
Alendronat	Fosamax	Cirka 100–1 000
Etidronat	Didronate	Cirka 1
Risedronat	Optinate	Cirka 1 000–10 000

Vid framtagande av nya bisfosfonater har man försökt hitta substanser där man dissocierar den i terapeutiska sammanhang oftast eftersträvan-svärda antiresorptiva från den oftast icke önskvärda demineraliserande effekten. Bisfosfonater med en aminogrupp i en sidokedja förefaller ha högre antiresorptiv effekt.

Den effekt som man är ute för att utnyttja vid behandling av osteoporos är alltså den antiresorptiva effekten och på det viset partiellt hämma skelettremoduleringen som normalt leder till att 2–10% av skelettet byggs om per år. Den antiresorptiva effekten sätter in inom 24–48 timmar men följs efter ett tag även av en minskad benformation på grund av att benresorptionen är ”kopplad” till benformationen. Bisfosfonaternas främsta effekt tycks därför vara att minska skelettets omsättning (3), vilket leder till en mer positiv kalciumbalans och ett ökat mineralinnehåll i skelettet, samt en minskning av djupet i de erosioner som uppkommer vid remoduleringen. Även vid yttre påverkan som normalt ökar benomsättningen, typ ovariektomi, kortikosteroidbehandling och immobilisering hämmas benomsättningen av bisfosfonater och parallellt med detta sker en ökning av skelettets hållfasthet (3).

I en nyligen publicerad studie har det visats att aminobisfosfonater såsom alendronat och risedronat verkar negativt på osteoklasterna via en hämning av kolesterolsyntesen (7). Eftersom osteoklasterna, som kommer i kontakt med bisfosfonatinnehållande bensubstans, utsätts för mycket högre koncentrationer av bisfosfonater än andra celler i kroppen blir bisfosfonaternas effekter på osteoklasterna relativt specifika.

Farmakokinetik

Bisfosfonater absorberas mycket dåligt från mag-tarmkanalen (8). Man räknar med att endast 0,5–5% av den givna dosen absorberas och absorptionen försämras ytterligare i närvaro av föda, framförallt kalciuminnehållande födoämnen och medikamenter. Till och med kaffe och juice har visats försämra absorptionen.

Bisfosfonaterna har en mycket stark affinitet till kalciumkarbonat och binder därför hårt till ytan av benvävnad (2). En förhållandevis högre andel av given bisfosfonatdos binds till delar av skelettet med hög metabolism jämfört med mindre aktiva delar. Detta har terapeutisk betydelse och innebär även att man inom nuklearmedicinen kan använda bisfosfonater bundna till ^{99m}Tc för att visualisera områden i skelettet med hög benomsättning, till exempel skelettmetastaser och aktiva områden vid Pagets sjukdom.

Bisfosfonater har genomgående en mycket lång halveringstid när de deponeras i skelettet, möjligen lika lång som skelettvävnaden i sig. Bisfosfonater som ej binds till skelettet utsöndras i ometaboliserad form i urinen.

Kliniska effekter på andra indikationer än osteoporos

Pagets sjukdom

Redan på 1970-talet visades att etidronat har effekt vid Pagets sjukdom (9, 10) och bisfosfonater är idag förstahandsmedel vid denna sjukdom. Andra bisfosfonater har också visat sig ha god effekt vid Pagets sjukdom såsom tiludronat (11–13), alendronat (14) och risedronat (15). Två stora fördelar med bisfosfonatbehandling, jämfört med kalcitonin som tidigare var förstahandsmedel vid Pagets sjukdom, är att behandlingen kan ges peroralt och att sjukdomen efter cirka sex månaders behandling oftast går in en remission som kan kvarstå i flera år utan behandling (16, 17). Vid recidiv kan en ny behandlingsomgång ges.

Hyperkalcemi vid malignitet och osteolys på grund av metastaser

Bisfosfonater är mycket effektiva vid behandling av malignitetsorsakad hyperkalcemi. Effekten sätter vid intravenös administration in efter 2–3 dygn och man ser en full effekt efter cirka en vecka. Flest studier har utförts med klodronat (18, 19) och pamidronate (20, 21). Klodronat har ofta givits som intravenös infusion med 300 mg/dag under fem konsekutiva dagar följt av peroral behandling med 800–3 200 mg/dag. En enstaka intravenös infusion med cirka 60 mg (30–90 mg) pamidronat räcker ofta för att normalisera kalciumnivåerna under 3–4 veckor, men behandlingen måste sedan ofta upprepas. Bisfosfonater är också effektiva i samband med skelettengagemang av vissa tumörsjukdomar, bland annat vid bröstcancer (22–24) och vid myelom (25).

Effekter på benmassa och skelettets hållfasthet

En positiv effekt på bentäthet har dokumenterats i ett flertal studier för ett stort antal bisfosfonater exempelvis etidronat (26), alendronat (27–29), risedronat (30), tiludronat (31), klodronat (32) och pamidronat (33). I dessa studier har man inte bara sett en minskning av benförluster utan även en ökning av bentätheten. En kvarstående kontinuerlig ökning av bentätheten har setts för alendronat under upp till tre års behandling (27, 28). I djurförsök har för alendronat en positiv effekt på benstyrka visats på ovariektomerade råttor (3). Den snabbt insättande anti-resorptiva effekten, som är betydligt snabbare insättande än den minskande benformationen, gör att det snabbt sker en ökning av benmassan i samband med inledande av bisfosfonatbehandling. Detta är en övergående ökning av benmassan som snabbt försvinner när behandlingen upphör.

Effekter på frakturincidens

Alendronat

Alendronat har i tre stora studier visat sig reducera incidensen av kotfrakturer med cirka 50% efter tre års behandling (27, 28, 34). I den första studien (27) inkluderades postmenopausala

kvinnor med låg bentäthet ($>2,5$ SD under medelvärdet för unga kvinnor), med såväl som utan tidigare kotfrakturer. Effekterna föreföll bäst hos kvinnor >65 års ålder med tidigare kotfrakturer.

I den andra studien, Fracture Intervention Trial 1 (FIT 1) (28), inkluderades 2 027 kvinnor med tidigare kotfrakturer och dessa behandlades med 5–10 mg alendronat (1 022) eller placebo (1 005) under tre år. Alendronat visade sig ha en höggradigt signifikant effekt på kotfrakturer, ($p=0,001$). För att förebygga en kotfraktur behövde man behandla 14 kvinnor med alendronat under tre år, d v s Number Needed to Treat (NNT) var 14. Man fann även en positiv effekt på höft- och handledsfrakturer. Antalet höftfrakturer i denna studie var dock mycket litet (22 i placebogruppen och 11 i alendronatgruppen) och skillnaden var precis statistiskt signifikant ($p=0,049$). Man var tvungen att behandla 91 kvinnor under tre år för att förebygga en höftfraktur (NNT=91).

I en tredje studie tittade man på drygt 4 000 kvinnor utan tidigare frakturer (FIT 2) (34) och fann även där en god relativ minskning av radiologiskt verifierade, men inte av kliniska kotfrakturer. Antalet patienter som måste behandlas under fyra år var dock betydligt högre (NNT=60) än i studien där man studerade patienter med tidigare kotfrakturer. I en subgruppsanalys på patienter med BMD $<-2,5$ SD i lårbenshals såg man även effekt på kliniska frakturer totalt och höftfrakturer (post hoc-analys). På patienter med högre BMD än $-2,5$ SD sågs överhuvudtaget ingen fraktureducerande effekt av behandlingen (34).

Vad gäller män med osteoporos finns en nyligen publicerad studie med fraktur som endpoint som visat en positiv effekt av alendronatbehandling på kotfrakturer (35) och få studier med andra endpoints (36). När man överväger bisfosfonatbehandling hos män har man tills nu i första hand fått basera sina övervägande från studier hos postmenopausala kvinnor.

Etidronat

Med etidronat har inga randomiserade studier utförts som primärt varit dimensionerade för att

studera eventuell frakturprofylaktisk effekt. För icke-steroidbehandlade patienter finns endast data vad gäller kotfrakturer. I en liten dansk studie (37) jämfördes etidronat med placebo. I varje grupp slutförde 20 patienter behandling och man såg ett statistiskt signifikant lägre antal kotfrakturer i etidronatgruppen, jämfört med placebogruppen. Effekten var störst under det tredje årets behandling. Antalet nya kotfrakturer i tidigare ofrakterade kotor var dock ej statistiskt signifikant lägre. Sättet man statistiskt bearbetat materialet, närmare bestämt det faktum att man räknat antal händelser (= nya frakturer) istället för antalet patienter som drabbats av nya frakturer, har ansetts strida mot basala statistiska regler (38).

I en amerikansk studie (39) som även inkluderade patienter med mindre svår osteoporos än i den danska studien, fann man i en post hoc-analys att man hos de med mest uttalad osteoporos hade en liknande effekt som i den danska studien, men ingen statistiskt signifikant effekt för hela gruppen noterades. I kontrast till den danska studien, såg man här en effekt under de två första årens behandling, men ingen effekt under det tredje året.

Risedronat

För risedronat finns en 3-årig relativt stor randomiserad studie, inkluderande kvinnor såväl med som utan tidigare kotfrakturer, där man sett en reduktion av kotfrakturer med 41% och även en viss effekt på övriga frakturer (39). NNT för kotfrakturer var i denna studie 20 för kvinnor med tidigare kotfraktur och 43 för de utan. Studien belastas av ett mycket stort bortfall, inkluderande en grupp med suboptimal dos som utgick ur studien efter ett år. Publicerade data avseende höftfrakturer saknas för risedronat.

Effekter av bisfosfonater på steroidinducerad osteoporos

Ett flertal studier har visat en effekt på bentäthet av behandling med i första hand etidronat (41, 42), men även alendronat (43, 44) och risedronat (45) hos patienter med steroidbehandling. Det finns även en studie som talar för en fraktur-

profylaktisk effekt av etidronat (46) på denna patientgrupp.

Kombinationsbehandling med bisfosfonater och östrogen

En kombination av östrogen och etidronat har visat sig ha en additiv effekt på bentäthet (47, 48), men frakturdata vad gäller denna typ av kombinationsbehandling saknas och någon generell rekommendation för sådan kombinationsbehandling kan knappast ges. Det bör poängteras att det inte är självklart att en kombination av bisfosfonater och östrogener har additiva effekter då bägge preparatgrupperna huvudsakligen har samma mekanism för sin effekt, d v s de bägge verkar resorptionshämmande.

Biverkningar av bisfosfonater

Bisfosfonaternas toxicitet förefaller låg. Den vanligast rapporterade biverkningen vid bisfosfonatbehandling är mag-tarmstörningar. I de flesta randomiserade, placebokontrollerade studier med olika bisfosfonater har det dock varit små eller inga skillnader i förekomst av denna typ av biverkningar mellan behandlings- och placebogruppen (49).

Allvarliga esofageala erosioner har dock i klinisk rutin rapporterats i flera fall för alendronat (50, 51). Denna biverkan understryker vikten av att informera patienten ingående om hur medicinens skall tas och att försäkra sig om att instruktionerna följs.

En påverkan av mineraliseringen (= osteomalacirisk) förekommer vid tillförsel av bisfosfonater vid en dos som för etidronat ligger mycket närmare den dos som ger en hämning av benresorptionen än dosen för alendronat och risedronat. Dessa bisfosfonater har därför ansetts säkrare i terapeutiska doser än etidronat när det gäller demineraliseringsrisk. Någon ökad förekomst av kliniskt signifikant osteomalaci har dock ej setts efter upp till sju års behandling med etidronat med den cykliska behandlingsregim som rekommenderas i Sverige (52).

Den extremt långa halveringstiden i benvävnad för bisfosfonater har skapat viss oro, man har talat om risken för "frozen bone" med en på

riktig lang sikt økt frakturrisik. Med stigande kunnskap og erfaringer av lengre tids behandling forefaller det dock som om oron over denna risik kan tonas ned. Studier av effekter og biefekter av bisfosfonatbehandling av unga er begrensad og indikationerna bör vara sterke for att inleda bisfosfonatbehandling hos yngre samtidigt som mindre studier nu finns som talar for att behandlingen er relativt säker även i yngre aldrar (53).

Bisfosfonater – behandlingsregimer og oppfølging ved osteoporos

Bisfosfonater skall tas fastande med ett fullt glas vatten med patienten sittande eller stående. På a risik for demineralisering ges etidronat cyklistisk i dosen 400 mg/dag i en tvåveckors-period/kvartal. Alendronat ges kontinuerligt i form av en daglig morgondos på 10 mg (26). Även risedronat ges dagligen.

I de fleste studier med bisfosfonater har behandlingen kombinert med ett dagligt tilskott av 0,5–1,0 gram kalcium, og i flere studier även ett tilskott av 10–20 µg (=400–800 IU) cholecalciferol. Kalcium skall ej intas tillsammans med bisfosfonater (se ovan). Hur länge behandlingen med bisfosfonater skall pågå er fortfarande uklart, men publicert frakturstudier har oftast pågått i minst tre år.

Behandlingen bör följas opp cirka fyra månader etter insättandet for att säkerställa att patienten tar medicinen på ett korrekt sätt. Behandlingseffekten bör följas med bentæthetsmætning cirka vartannat år (54). Hos kortisonbehandlede patienter kan finnes skäl att kontrollere bentæthet oftare.

Bisfosfonater – skillnader og likheter i kliniken

Tre bisfosfonater, alendronat (Fosamax), etidronat (Didronate), og risedronat (Optinate) er godkända på indikationen osteoporos. Alla tre preparaten har, som beskrivits ovan, en overtygende dokumentert positiv effekt på bentæthet. Det er möjligt att denna effekt kvarstår även en tid etter utsættande av behandlingen. Effekterna vad gæller att forebygga kotfrakturer er mycket

overtygende dokumentert for framforallt alendronat, men även for risedronat har positive effekter presenterats. Alendronat har även visats ha effekter på andra frakturer än kotfrakturer, men dokumentationen er här betydelig svagere og antallet patienter som måste behandlas for varje forhindrad ikke-kotfraktur er i de populasjoner som studert stor. For etidronate er den frakturedukerende effekten betydelig sämere dokumentert. Behandlingen med etidronat er væsentlig billigere än behandling med øvrige bisfosfonater. Vissa patienter foredrar den intermittente behandlingen som rekkommenderas for etidronat, medan andra patienter tycker att den kontinuerlige regimen som anvænds ved behandling med alendronat og risedronat er att foredra. Huruvida de allvarlige esofageale bivirkninger som man sett ved alendronatbehandling även forekommer ved risedronatbehandling återstår att se då risedronat alltså nyligen registrert og allvarlige men ovanlige bivirkninger ofta avsløjas først en tid etter registrering. Denna bivirkning finnes dock ej dokumentert for varken etidronat eller risedronat. Sammantaget er dokumentation og erfaringer betydelig større for alendronat og i viss mån etidronat, som varit registrerte under relativt lang tid, än for risedronat. Atminstone teoretisk forefaller det vara en fordel med preparat som har en mer uttalad antiresorptiv effekt såsom alendronat og risedronat, men någon klinisk signifikant osteomalacituevklung har ej setts heller for etidronat etter opp till sju års behandling.

Sammanfatning og slutsatser

Bisfosfonatbehandling av osteoporos kræver kunnskap om de aktuelle preparaten og muligheit att følge opp patienten.

Publicert studier avseende effekt av bisfosfonatbehandling har framforallt visat effekter avseende profylax mot kotfrakturer, i første hand hos patienter med etablert osteoporos. Bisfosfonatbehandling bör i første hand ges till patienter med kraftig økt risik for frakturer, dvs patienter med etablert osteoporos, eller kombinationen osteoporos utan tidigere frakt-

urer och andra riskfaktorer såsom till exempel kortisonbehandling.

Riskfaktorer skall ha värderats och i möjligaste mån åtgärdats innan läkemedelsbehandling insätts.

Bisfosfonatbehandling är i många fall förstahandsval vid läkemedelsbehandling av osteoporos. Detta är framförallt fallet hos kvinnor med kontraindikationer mot östrogenbehandling (i första hand bröstcancer) eller som av olika skäl är tveksamma till östrogenbehandling. Hos män med osteoporos är behandling med bisfosfonater likaledes ett förstahandsalternativ när läkemedelsbehandling övervägs.

Hos de biologiskt allra äldsta är dokumentationen avseende effekter av bisfosfonatbehandling liten, och en kombination av kalcium och D-vitamin bör i första hand, eventuellt i kombination med höftskydd, övervägas. På en lång halveringstid i skelettet, och bristande erfarenhet av långtidsbehandling, finns anledning att extra noga överväga indikationerna innan man inleder bisfosfonatbehandling i yngre åldrar.

Behandling med bisfosfonater bör i normalfallet kombineras med tillskott av cholecalciferol och kalcium.

Det är viktigt att patienten följs upp, framför allt för att kontrollera följsamhet till doseringsanvisningar, och vidare bör behandlingseffekten följas med bentätetsmätning cirka vartannat år. Hos kortisonbehandlade patienter kan finnas skäl att kontrollera bentätthet oftare.

Referenser

- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114: 919–23.
- Fleisch H. In: Bisphosphonates in bone disease. The Parthenon Publishing Group, 1997.
- Fleisch H. Bisphosphonates; pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919–44.
- Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970; 1: 12–18.
- Finerman GAM, Stover SL. Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 4: 337–42.
- Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagen P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 342–9.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *PNAS* 1999; 96: 133–138.
- Porris AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical pharmacokinetics* 1999; 36 (5) 315–28.
- Smith R, Russell RGG, Bishop M. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *Lancet* 1971; 1: 945–7.
- Altman RD, Johnston CC, Khairi MRA, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973; 289: 1379–84.
- Reginster JYL. Oral tiludronate: pharmacological properties and potential usefulness in Paget's disease of bone and osteoporosis. *Bone* 1992; 13: 351–4.
- McClung MR, Tou CP, Goldstein NH, Picot C. Tiludronate therapy for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17 (Suppl) : 493–6.
- Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851–8.
- Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 : 961–7.
- Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnston CC Jr, Reginster J, Ryan WG et al. Risedronate, a highly effective, short term oral treatment for Paget's disease: a dose response study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 93–9.
- Kanis JA, Gray R. Long-term follow up observations on treatment in Paget's disease of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1987; 217: 99–125.

17. Reginster JYL, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; 17 (Suppl) : 485–8.
18. Jacobs TP, Siris ES, Bilezikian JP, Baquiran DC, Shane E, Canfield RE. Hypercalcemia of malignancy: treatment with intravenous dichloromethylene diphosphonate. *Ann Intern Med* 1981; 94: 312–6.
19. Urwin GH, Yates AJP, Gray RES, Hamdy NA, McCloskey EV, Preston FE et al. Treatment of the hypercalcaemia of malignancy with intravenous clodronate. *Bone* 1987; 8 (Suppl 1) : 43–51.
20. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90 mg dosages. *Am J Med* 1993; 95: 297–304.
21. Body JJ, Dumon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol* 1994; 5: 359–63.
22. van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G et al. sedative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 491–8.
23. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59–65.
24. Conte PF, Gianessi PG, Latreille J, Mauriac L, Koliren L, Calabresi F et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomised, multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 1994; 5 (Suppl 7) : 41–4.
25. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049–52.
26. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557–67.
27. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1438–43.
28. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
29. Chesnut CH III, Mc Clung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 1995; 99: 144–52.
30. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 488–95.
31. Reginster JY, Lecart MP, Deroisy R, Sarlet N, Denis D, Ethgen D et al. Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet* 1989; 2: 1469–71.
32. Giannini S, D'Angelo A, Malvasi L, Castrignano R, Pati T, Tronca R et al. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone* 1993; 14: 137–41.
33. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol and Metab* 1994; 79: 1595–9.
34. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–82.
35. 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: 604–10.
36. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995; 98 (Suppl 2A) : 76–88.
37. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265–71.

38. Windeler J, Lange S. Events per person year-a dubious concept. *BMJ* 1995; 310: 454–6.
39. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73–9.
40. Harris ST, Watts NB, Genant GK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA* 1999; 282 (14): 1344–52.
41. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 1994; 21: 1922–6.
42. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br Rheumatol* 1994; 33: 348–50.
43. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
44. Gonelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcified Tissue International* 1997; 61 382–5.
45. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006–13.
46. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–7.
47. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995; 99: 36–42.
48. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis a randomized, controlled clinical trial. *JCEM* 1999; 84(9) 3076–81.
49. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(4) : 517–25.
50. Nightingale SL. Important information regarding alendronate adverse reactions. *JAMA* 1996; 275: 1534.
51. Abdelmalek MF, Douglas DD. Alendronate-induced ulcerative esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1282–3.
52. Watts NB, Miller PD, Licata AA et al. Seven years of cyclical etidronate. *Bone* 1995; 17: 597–618.
53. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997; 76 (4) : 266–83.
54. SBU-rapport. Mätning av bentäthet. Stockholm 1995.

Estrogens and estrogen-related agents in the treatment of osteoporosis

JENS BOLLERSLEV

Introduction

Postmenopausal osteoporosis develops in a state of hypergonadotrope hypogonadism, where the gradual decrease of steroid hormone secretion from the ovaries during menopause is followed by deleterious alterations, especially in trabecular bone metabolism, ultimately leading to bone fragility and the osteoporotic fracture. Hormonal Replacement Therapy (HRT) has been the first and logical choice of treatment in secondary and tertiary prophylaxis for years (1–3), with its well-known effects on menopausal symptoms, blood lipids, and bone turnover, and its well-known side effects, such as breast tenderness, menstrual bleedings, increased risk of breast neoplasia and unopposed, increased risk of endometrial cancer. Recently, new alternatives acting as agonists on the estrogen receptor have been introduced on a larger scale as osteoporotic therapeutics, although the clinical experience so far is limited.

HRT and Secondary Prevention

The diminishing levels of estrogens in relation to menopause is followed by increased bone turnover and negative bone balance (4, 5), in cortical as well as trabecular bone. In trabecular bone this leads to a dramatic expansion of the remodeling space, thinning of bone trabeculae and eventually perforations – irreversible bone loss. The increased bone turnover and negative balance in perimenopause can be followed by measurement of Bone Mineral Density (BMD). In this period the invariable bone loss accelerates to 4–6% per year for a few years, as measured by BMD, decreasing to 1/2–1% per year later in life (6–8). Estrogen receptor agonists, as other *so-called antiresorptive drugs*, reduce bone turnover, thereby refilling the remodeling space. This acco-

unts for the 5–10 percent increase in BMD seen within the first years in postmenopausal women treated with antiresorptives. After the refilling period BMD changes little (3), although long-time treatment with HRT has shown a continuous increase in BMD of 12–18% (9).

Although widely prescribed for prevention and treatment of osteoporosis in patients at risk (*secondary prevention*), the evidence for effect on fractures is so far based on epidemiological studies, case-control studies, and a single, short-time (one year) randomized placebo-controlled study (10). This study using transdermal estrogen supplied with gestagen showed a relative risk of spinal fracture of 0.39 compared to placebo. However, it is important to emphasise that the study was not powered to show a significant reduction in individual patients with new fractures. Epidemiological and case-control (11–15) studies have shown fracture reduction on an average of 25–50% in postmenopausal women taking estrogens. However, there is no doubt that observational studies could be biased (16) and randomized, prospective studies are awaited. Five years data will soon be available from the *Danish Osteoporosis Prevention Study* (17). This is a prospective, randomized trial, showing prevention of fractures in perimenopausal women taking estrogens (RR = 0.61 (95% CI: 0.39–0.97) for all fractures in women who had adhered to their initial treatment. Intention to treat-analyses of overall fracture risk in all women were of borderline significance, RR = 0.73 (95% CI: 0.50–1.05). However, risk reduction in forearm fractures was significant, independent of mode of statistical analysis.

In order to prevent fractures in patients at risk, HRT should be started within few years after the menopause. Moreover, the treatment

should be long-term, and bone loss will continue at the postmenopausal rate after withdrawal of treatment (12). In Scandinavia, the recommended dose of oral estradiol is 2 mg daily (equipotent to 0.65 mg CEE) in combination with 1 mg norethisterone (in non-hysterectomized women). The recommended transdermal dose is 50–100 micrograms estradiol daily, eventually in combination with gestagen. However, it seems as if lower doses (1 mg + 0.5 mg) have almost the same bone protective effect, as judged by BMD (18, 19).

The extra-skeletal benefits and side effects of HRT have been and are still a matter of debate. Moreover, they might be dose-dependent and related to the length of treatment. The *Nurses' Health Study* showed an increased risk of breast cancer (RR = 1.32 (95% CI: 1.14–1.54)) among women taking estrogen, irregardless of the addition of gestagen (20). Moreover, an increased risk of death due to breast cancer (RR = 1.46 (95% CI: 1.20–1.76)) was found. Another study of the same cohort has shown a reduced overall mortality of nearly 40% among current estrogen users, mainly related to a reduced risk of cardiovascular disease (21). However, secondary prevention of ischemic heart disease by HRT has so far not shown any beneficial effect (22, 23), with or without the addition of gestagen. A recent metaanalysis was based on 53.865 postmenopausal women with a known age of menopause, of whom 33% had used HRT at some time. The median age at the initial treatment period was 48 years. Among current users of HRT, or those who had stopped treatment 1–4 years previously, the risk of diagnosed breast cancer increased by 2.3% for each year of use (RR = 1.023, 95% CI: 1.011–1.036). The effect of HRT was found to be equal to delaying the menopause in non-users (24). However, cancers diagnosed among HRT users tended to be less advanced compared to those who had never used it. There was no significantly increased risk five or more years after withdrawal of HRT-treatment.

Discontinuation of treatment due to *minor side effects* as breast tenderness, menstrual bleedings, migraine etc. is considerable, however. In

the *Danish Osteoporosis Prevention Study*, 65% compliance was seen after five years of HRT treatment (17).

HRT in the Treatment of Established Osteoporosis

Also in established osteoporosis, i.e. when the patient has experienced a fracture, HRT has been the drug of first choice for years (1–3). Whereas the pharmaceutical industry has put an enormous effort into documenting the newly introduced treatment alternatives like bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators and parathyroid hormone, the evidence for HRT as treatment of established osteoporosis is related to the single mentioned prospective, randomized study (10) of a cohort of 75 women aged 47–75 years, showing a risk reduction of spinal fractures of nearly 60%. Further evidence comes from epidemiological and case-controls studies (8, 9, 11–13). Based on the Study of Osteoporotic Fractures (SOF), 271 older women who experienced a fracture (hip and spine) were compared randomly with selected controls. Women in the fracture group taking HRT were excluded. Women who at baseline had undetectable serum estradiol concentration had increased risk of vertebral (RR = 2.5, 95% CI: 1.4–4.6) as well as hip fractures (RR = 2.5 CI: 1.4–4.2) (24). The *HERS-study* (21), which investigated the effect of HRT as secondary prevention of coronary heart disease in around 2.760 postmenopausal women younger than 80 years (mean 66.7 years), with a mean follow-up of 4.1 years (3-years compliance with HRT of 75%), showed no effect on fracture prevention. This study was not powered to evaluate fracture prevention, however, and the patients did not have an osteoporotic fracture as inclusion criteria. In a metaanalysis from 1992 the reduction in hip fractures among HRT-users was 25% (14).

Tibolone

Tibolone is a synthetic steroid with estrogen, androgen and gestagen properties. It relieves menopausal symptoms due to its binding to the estrogen receptor and decreases bone turnover

(26). However, due to its other properties, estrogen-related side-effects like menstrual bleedings and breast tenderness are less pronounced and common in tibolone-treated postmenopausal women (26, 27) than reported from HRT treatment. Due to the effect on the lipid profile, tibolone is assumed to afford less protection against ischemic heart disease than HRT (28, 29). Tibolone treatment to early postmenopausal women (1–3 year postmenopausal) showed a two year dose-dependent bone protective effect of the same magnitude as HRT, as judged by osteodensitometry (30). Another two year study investigated women at least ten years postmenopausal and younger than 76 years. Women who had not been free of HRT for at least six months were excluded (26). The study showed a significant decrease in bone turnover as judged by biochemical markers, and a significant increase in BMD compared to placebo. These findings were dose-independent. In an open, randomized study the effect of tibolone was compared with conventional HRT in early postmenopausal women (31). Tibolone was found to be as bone protective as HRT, and the compliance equal. So far no fracture data has been published.

Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

Selective Estrogen Receptor Modulators bind to both types of estrogen receptors and have agonistic as well as antagonistic properties. So far, the only SERM for treatment of osteoporosis on the market, raloxifen, seems to be neutral to the endometrium, in contrast to the well-known tamoxifen, used in the treatment of breast cancer for decades. Raloxifen seems to have less effect on the β -estrogen receptor, most pronounced in bone tissue than estradiol (32). Based on biochemical markers of bone turnover, osteodensitometry and calciumkinetics, raloxifen has been shown to decrease bone turnover, resulting in a positive calcium balance and increased BMD (33–35). However, the potency seems less than conventional HRT (36). In the *MORE*-study (37) investigating 7.705 postmenopausal women aged 31–80 years with osteoporosis according to

the WHO definition, two different doses of raloxifen were compared with placebo for three years. In the study group without previous fractures (mean age 65 years), a significant vertebral fracture reduction was found (RR = 0.5, 95% CI: 0.3–0.7, for the lower 60 mg dose) for both doses. In the group with established osteoporosis (previous fractures, mean age 69 years) a significant vertebral fracture reduction was also found (60 mg raloxifen: RR = 0.7, 95% CI: 0.6–0.9; 120 mg raloxifen: RR = 0.5, 95% CI: 0.4–0.6). No significant alterations were found concerning peripheral fractures. The most striking result of the *MORE*-study, however, was the reduction of breast cancer (38). After a median observation period of 40 months, 13 new cases of breast cancer were found among 5.129 women receiving raloxifen versus 27 among 2.576 women allocated to placebo (RR = 0.24, 95% CI: 0.13–0.44). The *number needed to treat* with raloxifen for preventing one case of breast cancer during 40 months of treatment was thus 126. These results have so far to be interpreted with caution, however, as the data are based on *post hoc analyses*. Raloxifen increased the risk of venous thromboembolism by 300% (RR = 3.1, 95% CI: 1.5–6.2); 49 patients receiving raloxifen experienced such an event, versus eight in the placebo group. The number of patients with pulmonary embolism were 17 in the groups who received active treatment, versus three in the groups who received placebo ($P = 0.08$). No difference in the occurrence of endometrial cancer was found (six versus four cases). Raloxifen seems to have estrogen-like effects on cardiovascular profile (33, 34) but effects on cardiovascular morbidity and mortality have so far not been published (*RUTH-Study*). Raloxifen has not been documented to have estrogen-like effects on menopausal symptoms. On the contrary, it seems to increase the number of hot flushes (39).

Combination of Treatment

A few studies have investigated the additional effect of a bisphosphonate compared to ongoing treatment with HRT (40, 41). Postmenopausal women (428) who had received HRT for at least

one year and had low BMD were randomized to placebo or alendronate 10 mg daily. The HRT was continued. A significant increase in BMD was found in the HRT/alendronate group compared with HRT/placebo. In accordance, the biochemical markers of bone turnover further decreased significantly in the group on double active treatment (40). A longer (four years) prospective, randomized study on 72 postmenopausal women with established osteoporosis (mean age 65 years) compared the additive effect of etidronate on HRT-treatment (41). After four years, the patients who received combined treatment (n = 19), had a significantly higher BMD in both vertebrae and in the hip compared to patients who received either HRT (n = 18) or etidronate (n = 17).

Conclusion

- 1) HRT is well established and the logical drug of first choice in secondary prevention of osteoporosis, as HRT substitutes the postmenopausal hypergonadotrope hypogonadism. The optimal dose has yet to be found, however.
- 2) The evidence for fracture prevention is mainly based on epidemiological- and case-control studies. However, promising results from prospective, randomized studies are emerging.
- 3) HRT has positive effects on climacteric symptoms and cardiovascular profile, however, a proven negative effect on the risk of breast cancer and venous tromboembolism.
- 4) HRT has to be continued for years, even decades and there is an obvious problem with compliance.
- 5) As alternative to HRT in secondary prevention, SERM's are the most promising. There is evidence for fracture prevention (prospective, randomized study), although from a theoretical point of view, the osteotropic effect may be less than with conventional HRT.
- 6) Raloxifen has a remarkable risk reduction of

breast cancer, but an increased risk of venous tromboembolism. The cardiovascular effects have yet to be established.

- 7) HRT as tertiary treatment of osteoporosis is not so well established. There is no reason to believe that HRT should be less potent than raloxifen in preventing new fractures.
- 8) The evidence for raloxifen as a tertiary treatment drug is well documented from the *MORE*-study, although no effect on peripheral fractures has been documented.

References

1. Behandling av osteoporose. Nytt om Legemidler 1997; suppl. 1.
2. Klaringsrapport om osteoporose. Dansk Selskab for Knogle og Tandforskning. Ugeskr Laeger, in press.
3. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338: 736-46.
4. Parfitt AM. Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. Am J Med 1987; 82: 68-72.
5. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and metabolic bone disease. Endocr Rev 1986; 7: 379-408.
6. Christiansen C, Christensen MS, Larsen N-E, Transbøl I. Pathophysiological mechanisms of estrogen effect on bone metabolism. Dose-response relationships in early postmenopausal women. J Clin Endocr Metab 1982; 55: 1124-30.
7. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbøl I. Prevention of early postmenopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. Eur J Clin Invest 1980; 10: 273-9.
8. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. J Bone Miner Res 2000; 15: 710-20.
9. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985; 102: 319-24.

10. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1–9.
11. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995; 5: 23–9.
12. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 9–16.
13. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987; 17: 1169–74.
14. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992; 117: 1017–36.
15. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ* 1998; 316: 1858–63.
16. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1994; 115: 455–6.
17. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the danish osteoporosis prevention study. *Maturitas* 2000; 36 (3): 181–93.
18. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2609–15.
19. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, de Vernejoul MC, Cormier C et al. A combination of low doses of 17 β -estradiol and norethisterone acetate prevents bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 177–187.
20. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589–93.
21. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–75.
22. Hulley S, Grady DB, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522–9.
24. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047–59.
25. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339: 733–8.
26. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: Prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419–22.
27. Rymer J, Fogelman I, Chapman MG. The incidence of vaginal bleeding with tibolone treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 53–56.
28. Rymer J, Crook D, Sidhu M, Chapman M, Stevenson JC. Effects on tibolone on serum concentrations of lipoprotein (a) in postmenopausal women. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 259–62.
29. Riggs LB, red. Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2417–18.
30. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Coelingh Benning HJT, Kicoviv PM, Fauser BCJM. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: A two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19: 395–99.
31. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeuser MH, Casez J-P, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss

- using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17 β -estradiol and dydrogesterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806–12.
32. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508–10.
33. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) Hcl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835–42.
34. Delmas PD, Bjarnarson NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
35. Heaney RP, Draper MW. Raloxifen and estrogen: Comparative bone remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425–9.
36. Eriksen EF. Raloxifen. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 4182–5.
37. Ettinger B, Black DM, Mitlak, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
38. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA. The effect of raloxifen on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 2189–2197.
39. Davies GC, Huster WJ, LuY, Plouffe LJ Jr., Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558–63.
40. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076–81.
41. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 194: 219–26.

Calcium and vitamin D in osteoporosis

HAAKON E. MEYER

With reference to the former workshop on treatment of osteoporosis in 1996 (1), an update concerning calcium and vitamin D in osteoporosis is given here.

Calcium

Calcium is an essential component of bone. However, the association between calcium intake and osteoporosis is highly debated (2), and studies have given conflicting results. During the last few years two meta-analyses have been published on this issue. In 1997 Cumming and Nevitt published a meta-analysis concerning the association between dietary calcium intake and hip fracture based on 16 observational studies (3). Although the effect estimates from the various studies ranged from a highly protective effect of calcium to an increased risk associated with a high calcium intake, the meta-analysis showed a 3% reduced risk of hip fracture (95% CI 1%–6%) with a 300 mg increase in dietary calcium intake corresponding to a 12% reduced risk of hip fracture (95% CI 3%–20%) with a 1000 mg increase in dietary calcium intake. Since dietary calcium is measured imperfectly in epidemiological studies, the true relationship may be closer. The authors estimated that if “adjustment” was made for measurement error, the effect of 1000 mg of calcium would be a 24% reduced risk of hip fracture. The association between calcium supplementation and osteoporosis in postmenopausal women has recently been assessed in a review following a Cochrane protocol (4). In this meta-analysis, restricted to randomised controlled trials, 15 studies with a total of 1.806 participants were included. A small, beneficial effect of calcium supplementation on bone density was found at all skeletal sites (total body, lumbar spine, hip and distal radius). Only five studies

reported fracture outcome. The relative risk of vertebral fracture was 0.77 (95% CI 0.54–1.09) and of non-vertebral fractures 0.86 (95% CI 0.43–1.72) in those receiving calcium versus placebo. The authors conclude that due to few endpoints no conclusion concerning the effect on fracture risk can be made based on available randomised controlled trials.

Whereas dairy products are the most important sources of calcium in the diet, calcium tablets are most frequently used in randomised controlled trials. However, in a randomised controlled trial over two years in postmenopausal women, a similar effect of calcium supplementation in the form of milk powder and ordinary calcium tablets on bone density was found (5). This is in line with two recent randomised controlled trials, which reported a beneficial effect on bone of milk (6) or calcium from milk extract in young girls (7). The recommended daily calcium intake in adults is 800 mg per day (except for pregnant and lactating women) in the Nordic countries (8). Intervention studies have shown an effect of calcium supplementation in addition to such intake in postmenopausal women.

Vitamin D alone

Concerning fractures, in a Dutch randomised controlled trial, supplementation with only vitamin D₃ (10 µg/day) to elderly women and men (mean age 80 years) did not reveal a protective effect (9). This is in line with a recent Norwegian randomised controlled trial in nursing home residents (10), where no fracture preventive effect of an intervention with 10 µg vitamin D per day was found. However, serious vitamin D deficiency was uncommon in these study populations. A Cochrane review based on available randomised controlled trials, concludes that an intervention

with vitamin D alone has no proven effect in the prevention of fracture (11). On the other hand, vitamin D supplementation has been shown to reduce bone loss from the femoral neck in women in randomised controlled trials. In a two year study, Dawson-Hughes found that healthy ambulatory women who received 17.5 µg vitamin D per day had reduced bone loss from the femoral neck compared to women receiving 2.5 µg vitamin D per day. However, there was no effect on spine or whole body bone mineral densities of the intervention (12). Ooms et al. found that an intervention with 10 µg of vitamin D compared to placebo over two years significantly increased femoral neck bone density in women with a mean age of 80 years, but not distal radial bone density (13). The optimal dose of vitamin D is not precisely known, but it is probably in the range of 10 to 20 µg (12). A Dutch study in elderly women and men showed that whereas a daily supplementation with 10 µg of vitamin D clearly increased 25(OH)D in serum, only a marginal additional effect was seen when increasing the dose to 20 µg (14). The recommended daily intake of vitamin D in the Nordic countries is 5 µg per day in adults, increasing to 10 µg per day in men and women older than 60 years of age and in pregnant and lactating women (8).

Calcium and vitamin D combined

An intervention with 20 µg (800 IU) vitamin D₃ plus 1200 mg calcium per day significantly reduced the number of hip fractures and the number of all nonvertebral fractures in old women in a French randomised controlled trial (15). A smaller randomised controlled trial in American women and men showed that intervention with 17.5 µg vitamin D₃ plus 500 mg calcium daily significantly reduced the incidence of nonvertebral fractures (16). Whereas the participants in the French study were institutionalised and on an average 84 years old, the participants in the American study were on an average 71 years old and were living in the community. Concerning bone density, the American study found that intervention with vitamin D and calcium over three years reduced bone loss in the femoral

neck, spine, and total body (16). At baseline they had a dietary calcium intake of approximately 700 mg per day and a vitamin D intake of approximately 5 µg per day (applies to both men and women). In a small subsample of the participants in the French study, Chapuy et al. found that the intervention with 20 µg vitamin D₃ plus 1200 mg calcium per day significantly increased femoral neck bone mineral density. In a Danish study, Bæksgaard et al. found that an intervention with 1 gram of calcium and 14 µg of vitamin D in early postmenopausal women significantly increased lumbar spine BMD over two years compared to placebo. A non-significant effect was found at the hip, and no clear effect at the distal forearm. The calcium intake at baseline was approximately 600 mg per day and the vitamin D intake approximately 3.8 µg per day (17). In a randomised controlled trial in men by Orwoll et al. no effect was seen on radial bone mineral content (proximal and distal radial site) or on vertebral bone mineral content with an intervention with 25 µg of vitamin D plus 1000 mg calcium per day over three years. However, at baseline these men already had a high calcium intake (1159 mg per day) (18).

Calcitriol and other Vitamin D analogues

Most studies with fracture endpoints are small and have radiological vertebral deformities as the endpoint, and not clinical vertebral fractures.

In one larger study, a preventive effect of calcitriol compared to calcium on new vertebral deformities and appendicular fractures was suggested (19). This study was single blind and comprised postmenopausal women who had one or more compression fractures at baseline. However, a recent review concludes that “concerning the data as a whole, there is a very wide range of uncertainty about the effectiveness of calcitriol and 1α(OH)-vitamin D – too wide to permit valid estimates of the magnitude of any benefits” (20).

Conclusion

A combination of calcium and vitamin D has proven effective in the prevention of fragility fractures in the elderly. Observational studies suggest that calcium alone also has a moderate fracture preventive effect. This is supported by a beneficial influence of calcium supplementation on bone density in randomised controlled trials. On the other hand, due to few studies and few endpoints, the fracture preventive effect of calcium has not been proven in randomised controlled trials. Whereas vitamin D supplementation alone has shown a beneficial effect on bone density, large randomised controlled trials in the elderly have failed to show a fracture preventive effect of vitamin D alone.

References

1. Treatment of Ostoporosis. Oslo and Uppsala: The Norwegian Medicines Control Authority and the Swedish Medical Products Agency, 1997.
2. Kanis JA. Calcium nutrition and its implications for osteoporosis. Part II. After menopause. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 833–41.
3. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1321–9.
4. Shea B, Rosen CJ, Guyatt GH, Cranney A, Tugwell P, Black D. A meta analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 2): S114.
5. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (7): 1068–75.
6. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315 (7118): 1255–60.
7. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99 (6): 1287–94.
8. Nordiska Näringsrekommendationer 1996. Nordisk Ministerråd. Nord 1996: 28. København: Nordisk forlagshus, 1996.
9. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
10. Meyer HE, Falch JA, Kvaavik E, Smedshaug GB, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 2): S114–S115.
11. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and Vitamin D analogues in the prevention of fractures in involutional and post-menopausal osteoporosis. In: Gillespie WJ, Madhok R, Swiontkowski M, Robinson CM, Murray GD, eds. *Musculoskeletal Injuries Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2. Oxford: The Cochrane Collaboration, 1997.*
12. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1140–5.
13. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052–8.
14. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, Jongen MJ, Netelenbos JC, Hackeng WH et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67 (4): 644–50.
15. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
16. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–7.
17. Bæksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8 (3): 255–60.
18. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton

- G. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990; 112 (1): 29–34.
19. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357–62.
20. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Suppl 4).

Utredning og behandling av osteoporos hos äldre med fraktur

DAN MELLSTRÖM

Inledning

Naturalförloppet hos sjukdomen osteoporos kännetecknas av ökad risk för återkommande frakturer. Flertalet patienter med fraktur som kräver sjukhusvård i Norden är 75 år och äldre. De flesta av dessa patienter har sjukdomen osteoporos men får oftast idag ingen utredning eller behandling för att minska risken för nästa fraktur. Osteoporos hos frakturpatienter är oftast underdiagnostiserad och underbehandlad vilket ses i de flesta länder (1). Mindre än 1% av höftfrakturpatienterna i Göteborg mellan 1985–95 fick diagnosen osteoporos vid utskrivningen. Orsaken till denna underdiagnostik är sannolikt att definitionen för sjukdomen osteoporos kom först 1993 och den kliniska operationella definitionen 1994. Non-invasiv diagnostik med DXA-teknik i ländrygg och höft har introducerats i Norden under de sista tio åren och det första godkända läkemedlet östrogen kom först 1993. Därefter har flera bisfosfonat och ett SERM blivit godkända för behandling av osteoporos. Utvecklingen av diagnostik och terapi har därför skett så snabbt att dessa nya kunskaper sannolikt ej hunnit implementeras i sjukvården.

Ett review-arbete om läkemedelsbehandling mot osteoporos visar att effekten är störst vid uttalad risk för nya frakturer (2).

Epidemiologi

Norska och svenska kvinnor har högst risk för höftfraktur i världen och högst risk för kotfraktur i Europa (3, 4). Risken för osteoporosfrakturer i Sverige har 2–3 dubblats sedan 1950-talet (5). Orsaken till denna kraftiga riskhöjning är ej klarlagt men minskad fysisk aktivitet, låg vikt i relation till ökad kroppslängd och ökad rökning hos kvinnor kan vara några förklaringar. Svenska kvinnor som bor på landsorten har lägre

risk för höftfraktur än kvinnor i storstäder (6). Lågt D-vitaminintag särskilt vintertid hos äldre kvinnor kan vara en förklaring till den höga frakturrisken. Under senare år har studier visat att ökad kroppslängd är en oberoende riskfaktor för framförallt höftfraktur. Ökad kroppslängd med 1 SD (5,5 cm) ökar risken för kommande höftfrakturer med 40% (7–9). En amerikansk prospektiv studie visar att ökad kroppslängd med 1 SD ökar risken för kommande höftfraktur med 30% oberoende av bakomliggande faktorer som bentäthet (10).

Kroppslängd har i andra studier visat sig vara relaterad till hög bentäthet (11). Detta visar att patogenesen till fraktur ej enbart är beroende av bentäthet.

En prospektiv studie av höftfrakturpatienter visade att dödligheten under första halvåret var hos kvinnor 20% och 30% hos män samt att mindre än hälften återfick den funktionsförmåga de haft innan frakturen (12). Flera studier av höftfrakturpatienter visar att dessa patienter ter sig mer åldrade med lägre bentäthet, lägre vikt och muskelstyrka samt ökat funktionellt åldrande vad gäller syn, hörsel och balans samt sjukdomar som t ex Parkinson och stroke (13). En höftfraktur har beräknats kosta 160 000 SEK för sjukvård och äldreomsorg under första året efter frakturer.

De frakturer som räknas till osteoporos är frakturer i höft, kotkropp och handled och sannolikt även överarm.

Det årliga antalet frakturer i Sverige som kan vara relaterade till osteoporos anges i Tabell 1 med medelålder, varav framgår att flertalet frakturpatienter är äldre.

Tabell 1. Fragilitetsfrakturer per år i Sverige

Lokal	Förekomst	Medianålder hos kvinnor
Höft	18 000	81
Kotkropp	15 000	77
Underarm	25 000	65
Överarm	10 000	78

Patogenes av frakturer

De viktigaste orsakerna till lågenergifraktur hos äldre är osteoporos och en fallolycka oftast i eget plan. Varje frakturtyp har sin egen patogenes och epidemiologi. Det är stor skillnad i ålder mellan de olika frakturtyperna. Fraktur på handled, överarm och höft förutsätter oftast en fallolycka medan kotfrakturer ofta förekommer utan känt trauma. Många faktorer bidrar till ökad risk för fallolycka och flertalet av dessa ökar med åldern. Nedsatt syn och muskelsvaghet leder ofta till nedsatt balans och hög förekomst av hjärt/kärlsjukdomar och neurologiska sjukdomar bidrar till en med åldern ökad frakturrisik (14). Risken för höftfraktur ökar med en relativrisk på 1,5 per femårsperiod (10). Även intag av läkemedel som bensodiazepiner och kortison kan öka risken för höftfraktur (10). De flesta riskfaktorer för sjukdomen osteoporos är också riskfaktorer för fraktur. Detta gäller ålder, kvinnligt kön, ärftlighet och låg och tidig menopause. Specifika riskfaktorer för fraktur är ökad kroppslängd och nedsatt syn och balans.

Fraktur den främsta riskfaktorn för nya frakturer

Osteoporos hos äldre medför hög risk för fraktur. Studier visar att patienter som redan haft en fraktur oberoende av bentäthet har en ökad risk för höftfraktur med en relativrisk på 1,5 (10). Samma studie visade att ärftlighet för fraktur har stor betydelse för höftfraktur med en relativrisk på 1,8 oberoende av bentäthet (10). En enkätstudie från Norge och Sverige angående riskfaktorer för frakturer visar att risken för en kvinna med handledsfraktur att utveckla höftfraktur är 1,9

Tabell 2. Oddskvot för risken för frakturer i höft eller kota inom tio år efter den första frakturen (15)

Tidigare fraktur	Höft	Kota
Handled	1,9 (1,51–2,27)	1,7 (1,41–2,07)
Fotled	1,4 (0,99–1,92)	1,5 (1,12–2,02)
Höft	2,3 (1,45–3,68)	2,5 (1,66–3,89)
Överarm	3,5 (2,44–5,03)	2,4 (1,66–3,61)
Kota	2,4 (1,60–3,46)	3,9 (2,88–5,24)
Fragilitetsfraktur	2,2 (1,81–2,59)	2,3 (1,95–2,70)

och klinisk kotfraktur 1,7 inom en 10-års period (15) (Tabell 2).

En prospektiv studie av 625 handledsfrakturer i Uppsala visade att relativrisken för kommande höftfraktur hos kvinnor var 1,5 och hos män 2,3 (16). Förutom ålder, kön och tidigare fraktur finns ett flertal ytterligare faktorer som kan öka risken för fraktur. Tobaksrökning och tidig menopause är faktorer som kan öka risken för nya frakturer (17). Fotledsfraktur har i studier visat sig vara relaterad till övervikt och ökad risk för diabetes snarare än osteoporos (18).

Detta utesluter inte att en undergrupp av patienter med fotledsfraktur har generell osteoporos och ökad risk för falltendens. En nordisk studie visar att kvinnor som haft en fotledsfraktur har en relativrisk för kommande höftfraktur med 1,4 och för kotfraktur med 1,5 (15). Den fraktur som ger bäst möjlighet för att studera risken för kommande fraktur är kotfraktur delvis beroende på det stora antalet kotor som kan frakturera. Den nordiska enkätstudien om frakturrisken visade att risken för en höftfraktur hos en kvinna med klinisk kotfraktur inom en 10-års period är 2,4 och risken för ny klinisk kotfraktur är RR=3,9 (Tabell 2) (15). Morfometriska röntgenundersökningar av populationer med eller utan ryggsmärtor visar att 1–2 kotkompressioner ökar risken för ny kotkompression inom en 3-års period med 7,4 gånger och förelåg 3–4 kotkompressioner vid baseline, ökade risken under 3-årsperioden för ny kotkom-

pressioner med 25 gånger (19). De bäst kontrollerade studierna av effekten av tidigare kotfraktur kommer från de stora prospektiva läkemedelsstudierna med alendronat, raloxifen och risedronat där patienterna primärt delades in i grupper om med/utan kotfraktur. I studierna med raloxifen, risedronat och alendronat var risken för ny kotkompression i placebogruppen hos kvinnor som redan haft en kotkompression 3–4 gånger högre jämfört med placebogruppen där kvinnorna från baseline ej haft kotfraktur. Dessa studier visar att frakturreduktionen är störst hos kvinnor som redan har uttalad osteoporos med flera frakturer och att den faktiska risken minskar kraftigt vid behandling (20–24). Orsaken till att kotfrakturer är bättre studerade som risk för ny kotfraktur beror på att de använts som endpoint i de stora publicerade läkemedelsstudierna. Ytterligare riskfaktorer för kotfrakturer kan vara sekundärosteoporos som vid mag/tarmsjukdom och kortisonbehandling (25, 26).

Förekomsten av kotfraktur i en representativ populationsstudie av 85-åringar i Göteborg var 25% hos kvinnor och 13% hos män (27).

En uppkommen fraktur hos äldre är en tydlig signal om ökad risk för nya frakturer samt att det föreligger en underliggande sjukdom som osteoporos idag kan behandlas med läkemedel (28, 29).

Osteoporosutredning av frakturpatienter

Det är viktigt att frakturpatienter genomgår diagnostik för osteoporos för att avgöra vilka som behöver aktiv behandling för att minska risken för nästa fraktur. De flesta stora sjukhus i Norden har numera DXA-apparater för bentätthetsmätning i ländrygg och höft vilket gör att ineliggande frakturpatienter som höftfrakturpatienter och en del patienter med kotfraktur bör kunna diagnostiseras i samband med sjukhusvistelse. Patienter med polikliniska frakturer som fraktur på handled eller överarm bör genomgå en bentätthetsmätning i samband med vården för fraktur. Därefter bör patienten kliniskt evalueras om indikation finnes för läkemedelsbehandling.

På de flesta håll finnes ännu ej någon organiserad vårdkedja för utredning och behandling av osteoporos hos frakturpatienter. I Göteborg genomgår samtliga frakturpatienter som är ineliggande bentätthetsmätning vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset-Östra och de patienter som har poliklinisk fraktur mätes på Ortopedmottagningen vid första återbesöket. Därefter remitteras patienten antingen till geriatrisk osteoporosmottagning eller primärvård för uppföljning och behandling.

Svenska Osteoporosällskapet (SOS) konkluderade i sina rekommendationer 1999 att kvinnor med genomgången kotkompression bör få aktiv behandling vid en bentätthet redan vid $-1,0$ SD och kvinnor med övriga frakturer bör få aktiv behandling redan vid $-2,0$ SD (30). Detta innebär att frakturpatienter bör få aktiv behandling redan vid osteopeninivå. Det stora flertalet kvinnor med kotkompression har indikation för aktiv läkemedelsbehandling och en majoritet av övriga frakturpatienter har indikation för aktiv behandling.

De anamnestiska faktorer som är viktigast är tidigare fraktur, höftfraktur hos modern, tidig menopausålder, låg fysisk aktivitet, kortisonbehandling, falltendens och rökning. Aktuell kroppslängd och vikt kan med fördel mätas på mottagningen och jämföras med anamnestiska data vid 25-års ålder. Dessa relativa riskfaktorer kan insamlas på standardiserade frågeformulär. Planerad eller pågående peroral kortisonbehandling är en stark riskfaktor och perioder med svår ryggvärk samtidigt med längdminskning bör vara ett incitament till ryggröntgen för att fastställa om kotfraktur föreligger eller ej. Vid sjukhus där utrustning för bentätthet saknas kan en röntgenverifierad kotkompression ligga till grund för aktiv behandling av frakturpatienter. Studier av höftfrakturpatienter visar på en ökad risk för prevalenta kotkompressioner (13).

Laboratorieundersökning bör vara den som rekommenderas för osteoporos-patienter i övrigt. Vid flera svenska sjukhus analyseras ej kalcium i elektrolytstatus vilket innebär att frakturpatienter ej får serumkalcium analyserat.

Vid utredning av frakturpatienter är det angeläget att göra en bedömning av balans och falltendens samt gångförmåga innan frakturen. Dessa faktorer är viktiga prediktorer för slutresultatet vid rehabilitering.

Behandling

Resultat av de stora kontrollerade läkemedelsstudier som föreligger visar att effekten är bäst hos individer som redan har kotkompressioner samt låg bentäthet. Studierna visar snarare att den fraktur reducerande effekten är allra bäst hos de patienter som har multipla frakturer och uttalad låg bentäthet. Flertalet kvinnor med prevalenta frakturer och osteoporos är över 65 år vilket innebär att det kan vara svårt att påbörja östrogenbehandling 15–20 år efter menopaus. Eftersom flertalet av dessa patienter behöver flerårig behandling för att minska risken för nya frakturer är compliance vid medicinering viktig. Behandling med SERM (raloxifen) är därför ett bra alternativ till långvarig behandling av manifest osteoporos hos postmenopausala kvinnor. Äldre kvinnor över 75 år med multipla frakturer och hög risk för höftfraktur bör av flera skäl medicineras med bisfosfonat. Dels har enbart bisfosfonat visat reduktion av höftfraktur och övriga perifera frakturer och dels har äldre kvinnor med höftfraktur ökad risk för långvarigt sängliggande och trombosor. Samtliga frakturpatienter med osteoporos bör förutom aktiv behandling medicineras med tillägg av kalcium och D-vitamin. Flertalet av de stora kontrollerade läkemedelsstudierna har inkluderat individer över 80 år och i en studie med kalcium och D-vitamin var medelåldern 83 år (31). Andelen individer 75 år och äldre i alendronatstudien var 26% och effekten av behandlingen hos dessa äldre var god (20, 21). Behandling av äldre kvinnor med fraktur och uttalad osteoporos förebygger därför på kort tid fler frakturer. Det finns därför ingen anledning att ha åldersgränser uppåt vid läkemedelsbehandling av äldre utan den biologiska åldern bör vara den viktigaste faktorn för att välja aktiv behandling eller ej. Biologiskt åldrade individer som har svårt att tillgodogöra sig aktiv medicinering bör om möj-

ligt medicineras med kalcium och D-vitamin och använda fallskyddsbyxor (32). Även hos övriga patientgrupper med hög falltendens bör fallskyddsbyxor övervägas.

Konklusion

Naturalförloppet hos sjukdomen osteoporos är ökad risk för återkommande frakturer. Flertalet äldre med fraktur har indikation för aktiv behandling med läkemedel mot osteopeni eller osteoporos för att minska risken för nya frakturer. Det är viktigt med diagnostik av osteoporos hos frakturpatienter för att finna en underliggande behandlingsbar sjukdom osteoporos och utesluta sekundär osteoporos samt för att monitorera behandlingen. Evidensbaserade läkemedelsstudier visar att den största reduktion både av den faktiska risken och relativrisken för nya frakturer finnes hos patienter med multipla frakturer och svår osteoporos. Äldre med fraktur har två av de viktigaste riskfaktorerna (ålder och fraktur) för nya frakturer.

Flertalet har osteoporos och flera relativa riskfaktorer och därför kan aktiv osteoporosbehandling hos dessa patienter leda till en kraftigt reducerad absolut risk för nya frakturer även vid kort behandlingstid. Läkemedelsstudierna har inkluderat patienter upp till hög ålder (>80 år) vilket visar att det aldrig är för sent att diagnostisera och behandla osteoporos.

Referenser

1. Tosi L, Lane J. Osteoporosis prevention and the orthopaedic surgeon: When fracture care is not enough. Editorial. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1999; 80-A (11): 1567–9.
2. Meunier PJ. Evidence-Based medicine and osteoporosis: A comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Review Int J Pract.* 1999; 53 (2).
3. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture. A study of national register sources. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 298–302.
4. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 1 (7):

- 1010–8.
5. Obrant KJ, Bengner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo. Increasing ageadjusted risk of fragility fractures; a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 157–67.
 6. Mannius S, Mellström D, Rundgren Å, Zetterberg C. Incidence of hip fractures in Western Sweden. *Acta Orthop Scand* 1987; 58: 38–42.
 7. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Body height, body mass index and fatal hip fracture: 16 years' follow up of 674,000 norwegian women and men. *Epidemiology* 1996; 6: 299–305.
 8. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1203–11.
 9. Gunnes M, Lehmann EH, Mellström D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fracture in women. *Bone* 1996; 19 (4): 407–13.
 10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
 11. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly women and men. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 160–9.
 12. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporosis International* 1993; 3: 148–53.
 13. Mannius S, Mellström D, Lindstedt G, Rundgren Å, Zetterberg C. Health status and risk for hip fracture: a case control study of 70–75 years-olds. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; 15: 151–62.
 14. Tinetti ME, Baker DI, Mc Avay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331 (13): 821–7.
 15. Gunnes M, Mellström D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture. A questionnaire study of 29 802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand* 1998; 69 (5): 508–12.
 16. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture; a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 269–72.
 17. Johansson C, Mellström D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. *Maturitas* 1996; 24: 97–106.
 18. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (9): 1347–55.
 19. Ross PD, Genent HK, Davis JW, Milder PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 120–6.
 20. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet* 1996; 348 (9041): 1535–41.
 21. Ensrud KE, Black DM, Palermo DC, Bauer E, Barrett-Connor, Quandt SA et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med* 1997; 157 (22): 2617–24.
 22. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280 (24): 2077–82.
 23. Ettinger 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 (7): 637–45. Erratum in *JAMA* 1999; 282 (22): 2124.
 24. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282 (14): 1344–52.
 25. Mellström D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg P-A, Obrant K et al. Osteoporosis, metabolic aberrations and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 370–7.
 26. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis; an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271–92.
 27. Johansson C, Mellström D, Rosengren K, Rundgren

- Å. Prevalence of vertebral fractures in 85-year-olds. *Acta Orthop Scand* 1993; 64 (1): 25–7.
28. Silman AJ. The patient fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med* 1995; 98 (suppl 2A).
29. Johnell O. Prevention of fractures in the elderly. A review. *Acta Orthop Scand* 1995; 66 (1): 90–8.
30. Svenska Osteoporossällskapet (SOS). Kunskapsunderlag och rekommendationer för Sverige. *Osteoporos* 1999.
31. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081–2.
32. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11–3.

Framtida osteoporosbehandling

ÖSTEN LJUNGGREN

På bara några få år har behandling av osteoporos utvekkelt fra i princip ren forskningsverksamhet till klinisk rutin. Idag finns ett flertal olika läkemedel som i kontrollerade studier visat god fraktur-reducerande effekt. De idag använda terapierna innefattar förutom kalcium och vitamin D, olika östrogener samt bisfosfonater. Gemensamt för dessa farmaka är att de är anti-resorptiva, d v s de bromsar nedbrytnings-hastigheten i skelettet. Framtida terapier kommer att innefatta läkemedel med förmåga att bygga upp benvävnaden, d v s fungera som anabola terapier. Sådana har under flera decennier varit på försöksstadiet men börjar nu närma sig kliniken. I detta kapitel redogörs för utvecklingspotentialen för de anti-resorptiva terapierna samt för de tre mest undersökta anabola regimerna, fluorid, GH/IGF-I samt parathyroideahormon (PTH).

Patogenes vid osteoporos

Osteoporos definieras som ett tillstånd med mindre mängd normalt sammansatt ben med därmed ökad risk för fraktur. Patogenesen innefattar således ej defekt mineralisering utan rör det sig om en successiv förlust av normalt sammansatt benmassa. Förlust av benmassa sker i remodelleringen av skelettet, d v s i den cellbiologiska process som ansvarar för omsättningen av moget ben. Remodelleringen utgörs av en episod med resorption följt av en tids benformation. Om remodelleringen inte är ballanserad, d v s att det antingen resorberas för mycket, alternativt nysyntetiseras för lite ben, medför detta en successiv benförlust. Från peak bone mass i 20–30 års åldern sker en förlust som accelererar vid menopaus, och vid det normala åldrandet. Faktorer som avgör förlusthastigheten är antalet remodelleringscykler samt nettoförlusten i varje remodel-

leringscykel. Östrogenbrist medför ökad resorption, så gör även sekundär hyperparathyroidism. Vid det normala åldrandet minskar också osteoplasternas förmåga till benbildning. Således finns två möjliga vägar att utveckla läkemedel för att behandla osteoporos: anti-resorptiva medel som bromsar resorptionen, alternativt minska antalet remodelleringscykler, samt läkemedel som kan öka benbildningen. Till de anti-resorptiva räknas kalcium, vitamin D, östrogener samt bisfosfonater (1). Till de anabola räknas bl a fluorid, GH/IGF-I samt PTH (1).

Antiresorptiv terapi

Tillförsel av extra kalcium och vitamin D har som mål att nedreglera endogen PTH-sekretion och på så sätt minska den milda fysiologiska sekundära hyperparathyroidism som ofta uppkommer vid åldrandet. Det minskade PTH-sekretionen medför i sin tur minskad resorption i skelettet och färre frakturer (2). Östrogener hämmar utmognaden av osteoklaster. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd men klart är att antalet remodelleringscykler, och resorptionsaktiviteten i varje cykel, ökar efter menopaus. En utvecklingslinje vad gäller östrogenbehandling är designandet av selektiva östrogenreceptor-modulerare där skeletteffekten av östrogen är anrikad (1, 3). Bisfosfonater är en läkemedelsgrupp som ursprungligen är derivat av naturligt förekommande pyrofosfat. De har vissa gemensamma egenskaper. Dels binder de starkt till mineraliserad benvävnad och är därmed exponerade för benceller. Dels tas de upp av de resorberande osteoklasterna och hämmar deras aktivitet, vilket således medför minskad benresorption, och färre frakturer (1, 4, 5). Utvecklingslinjer vad gäller dessa läkemedel är bl a bisfosfonater

för depåinjektion samt beredningsformer av aminobisfosfonater som kan tas t ex en gång i veckan.

Ett mönster vad gäller effekten av anti-resorptiv behandling ses i alla de studier som utförts. Det verkar som om en effektiv anti-resorptiv behandling medför frakturreduktion med cirka 50% och att effekten sätter in snabbt, redan under första året. Det tycks också vara så att den relativa frakturreduktionen är större ju lägre benmassan är, d v s behandlingseffekten är störst i en högriskpopulation (3–5).

Fluoridbehandling

Det har länge varit känt att fluorid ökar bentätheten. Behandling med doser mellan 20–100 mg/dag ger en markant uppgång i bentäthet i det axiala skelettet (6). Den exakta verkningsmekanismen är inte känd men fluorid har en markant mitogen effekt i de benbildande osteoblasterna, och detta tros vara anledningen till den ökade benmassan (7). Problemen med fluoridbehandling är emellertid att det terapeutiska fönstret är snävt. Biverkningar i form av gastrointestinala besvär, värk i benen och osteomalaci p g a kalciumbrist är vanliga. Vidare är det inte säkert att den ökade benmassan är funktionellt adapterad. Således är en stor del av uppgången i bentäthet meningslös i den bemärkelsen att hållfastheten i skelettet inte ökar. Ett flertal studier har utförts med fraktur som endpoint utan att man säkert kunnat påvisa en frakturforebyggande effekt. Två studier lyckades inte visa någon frakturreduktion i ryggen (8, 9), medan en studie med ”slow release”-fluorid visade signifikant reduktion av kotkompressioner (10). Senare studier har emellertid inte kunnat bekräfta dessa fynd. Vad gäller höftfrakturer har det rapporterats antingen en ökad risk för höftfraktur (11) eller ingen effekt alls (12). Den samlade bedömningen av fluorid idag är att principen är intressant, möjligen kan ”slow release” användas i kombination med t ex ett anti-resorptivt läkemedel. Men det är idag inte möjligt att utifrån ”evidence based medicine” rekommendera fluoridbehandling.

GH/IGF-I

Tillväxt av skelettet är intimt förknippat med hållfasthet. Därför har relationerna mellan GH/IGF-systemet och bentäthet varit föremål för många studier. IGFs tros också vara inblandade i benformation efter resorption, d v s i remodeleringscyklerna. IGFs finns inlagrade i benmatrix i höga nivåer och frisätts vid resorption, varefter de stimulerar till benbildning. Ökad biologisk effekt av IGF skulle därför teoretiskt kunna leda till ökad benmassa via en anabol mekanism (1). Vidare har man funnit klara samband vad gäller låga nivåer av cirkulerande IGF-I och bentäthet i idiopatisk osteoporos hos män (13). Även vid det normala åldrandet finns en relation mellan bentäthet och cirkulerande nivåer av IGF-I. Det är dock oklart om detta är en kovariation med normalt åldrande. Indicierna att GH eller IGF-I skulle kunna användas som läkemedel mot osteoporos är således starka. De försök till att behandla med IGF-I och GH har emellertid ännu inte visat på några helt entydigt goda effekter. Öväntat nog så innebär behandling med GH eller IGF-I att turnover ökar i skelettet (14), och därmed fås initialt en sänkt bentäthet. Efter denna episod tycks bentätheten öka och kanske är det så att den ökade remodeleringshastighet man ser är förknippad med ett överskott av ben i varje remodeleringscykel vilket i så fall skulle leda till ökad mängd ben. En annan oklarhet är huruvida GH-behandling enbart kommer att vara lönsam för GH-bristiga eller om ökad mängd GH/IGF-I leder till mer ben även hos patienter med normala hormonnivåer (15). Studier pågår för att slutligen slå fast huruvida GH-behandling kan användas som osteoporosbehandling eller ej.

Parathyroideahormon

Av alla de olika anabola regimer som testats är intermittenta injektioner med PTH den som visat sig vara effektivast. PTH frisätts från celler i parathyroidea som ett svar på hypokalcemi. Genom att verka på receptorer i njurtubuli och på osteoblasters orsaker PTH ökad serumkoncentration av joniserat kalcium genom att öka återresorptionen från urin samt genom att öka

benresorptionen. Emellertid tycks PTH ha en annan effekt direkt på de benbildande osteoblasterna, en effekt som inte har med kalciumhomeostasen att göra. Det har länge varit känt att råttor som injiceras med PTH-fragment får en mycket signifikant uppgång i bentätheten (16). Verkningsmekanismen är inte känd. Det har spekulerats i att det är den lokala syntesen av IGF-I i osteoblaster som uppregleras och att detta skulle leda till en sann anabol effekt på trabekelytor utan föregående resorption (17). PTH-injektioner leder som väntat till ökad turnover, d v s fler remodeleringscykler i det trabekulära benet och ökad kortikal remodelering, men dessutom tycks man få en endostal och trabekulär ökad benbildning som inte är sekundär till resorptionen. Ett flertal mindre studier hos människa har visat på mycket stora uppgångar i bentäthet i det axiala skelettet, medan tendens till sänkt bentäthet har noterats i det kortikala perifera skelettet (1, 18). Ökningen i bentäthet ses även hos patienter med osteoporos. Den ökning i trabekulär benmassa man ser är fullt fysiologiskt adapterad till skillnad från den man ser vid t ex fluoridbehandling, och djurförsök har tydligt visat att PTH-behandlat ben har ökad hållfasthet i paritet med den ökade bentätheten (1). En nyligen avslutat fas III-studie med intermittent PTH-injektion dagligen har visat på klar frakturreduktion i kota (19). Intressanta studier finns också på kombinationsbehandling med östrogen samt PTH-behandling av steroid-inducerad osteoporos. Det är mycket troligt att vi inom något år har PTH-injektioner i kliniken för behandling av främst spinal osteoporos.

Konklusion

De läkemedel som idag används för behandling av osteoporos, främst bisfosfonater och östrogen, har det gemensamt att de fungerar som anti-resorptiva farmaka, d v s de bromsar förlust-hastigheten i skelettet. Stora ansträngningar görs för att utveckla anabola strategier d v s läkemedel som bygger upp benmassan. Längst i den utvecklingen har intermittenta injektioner med PTH kommit. En nyligen genomförd fas III-studie har visat på klar frakturreduktion, och

åtminstone vad gäller kotor är uppgången i bentäthet markant. En trolig utveckling i framtiden är kombinationsbehandlingar med anabola och anti-resorptiva regimer där vi kommer att ställa upp målgränser för bentäthet efter vilka vi kommer att behandla.

Referenser

1. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone disease. *Science* 2000; 289: 1508–14.
2. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
3. Ettinger 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. *JAMA*, 1999; 282: 637–45. Erratum in: *JAMA* 1999; 282 (22): 2124.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, 1999; 282: 1344–52.
6. Rich C et al. The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone disease. *J Clin Invest* 1964; 43:545–56.
7. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone forming cells. *Science* 1983; 222: 330–2.
8. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802–9.
9. Kleerekoper, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:155–61.
10. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson

- RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride: Final report of a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:401–8.
11. Gutteridge DH, Price RI, Kent GN, Prince RL, Michell PA. Spontaneous hip fractures in fluoride treated patients: Potential causative factors. *J Bone Miner Res* 1990;5 (suppl 1) 205–15.
 12. Riggs BL, Baylink DJ, Kleerekoper M, Lane JM, Melton LJ 3rd, Meunier PJ. Incidence of hip fractures in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 123–6.
 13. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Internal Med* 1992; 232:59–64.
 14. Johansson AG et al. Effects of short term treatment with IGF-I and GH on markers of bone metabolism in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: S328.
 15. Rosen C, Wuster C. Growth hormone, insulin-like growth factors. Potential applications and limitations in the management of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1996: 1313–33.
 16. Kalu DN, Doyle FH, Pennock J, Foster GV. Parathyroid hormone and experimental osteosclerosis. *Lancet*; 1970; 1:1363–6.
 17. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989; 124: 1247–53.
 18. Hesp R, Hulme P, Williams D et al. The relationship between changes in femoral bone density and calcium balance in patients with involuntional osteoporosis treated with human parathyroid hormone fragments (hPTH1-34) *Metab Bone Dis Relat Res* 1981; 2:231–4.
 19. Marcus R, Gaich GA, Satterwhite JH et al. Effects of baseline BMD, age and prevalent vertebral fractures to the response of osteoporotic patients to LY333334 (rhPTH1-34). *J Bone Miner Res* 2000; 15; suppl 1,1223.

Icke-medikamentell profylax och behandling vid osteoporosbehandling

MARGARETA MÖLLER

Den fysiska aktivitetens effekt på benmassan

Tvårsnittsstudier

Den fysiska aktivitetens betydelse för benmassan tydliggörs bäst om man går till extremer, d v s hård fysisk aktivitet-immobilisering.

Vid jämförelse mellan aktiva idrottare och normalbefolkning finner man 10–30% högre bendensitet hos idrottare, mätt på flera skelettlokaliseringer (1–6). Å andra sidan bidrar immobilisering till reduktion av benmassan (7–10). Skillnad i livsstil, mellan landsort och stadsbefolkning, där fysiska aktiviteten kan vara av betydelse, ger också skillnad i frakturincidens (11, 12). Vid immobilisering motsvarar förlusten av benmassan den procentuella förlusten av muskelmassan.

Ett tydligt exempel på muskulaturens effekt på benmassan är att hos patienter som drabbats av stroke har man funnit en 4–7% skillnad i benmassa mellan den paretiska och den friska sidan ett år efter slaganfallet (13, 14).

Interventionsstudier

Det finns en mängd interventionsstudier som undersöker effekten av olika former av träning på benmassan på olika skelettlokaliseringar, eller på frakturincidensen.

De flesta studier, men inte alla (15) visar en positiv effekt på benmassan av träning (16).

Den positiva effekten av fysiska aktiviteten för skelettet är svårare att visa med prospektiva studier än med tvårsnittsstudier, där endast moderata ökningarna i benmassan kan ses eller en minskning av benmassaförlusten jämfört med kontroller. Orsaken till detta torde vara svårigheten att bedriva prospektiva, randomiserade studier, då personer som inte är vana att träna skall

fås att hålla fast vid regelbunden träning under lång tid (17, 18) (bortfallen kan ofta uppgå till 50%), och träningsvana personer skall fås att sluta utföra fysisk träning under studiens gång (19). Om detta inte lyckas kan resultat vattnas ur. I tvårsnittsstudier undersöks också ofta idrottare som utövat sin sport under ansevärt lång tid.

Träningen har troligtvis en mycket lokal effekt, d v s tränar man ben- och höftmuskulaturen bör effekten sökas vid mätning i calcaneus eller höftregionen. Exempel finns på studier där en mycket intensiv träning i form av jogging och gymnastik tre timmar/vecka bedrivs, men benmassemätningen sker i radius och visar på ingen eller ringa effekt (20).

Växande individer

Den maximala benmassa, peak bone mass (PBM), uppnås vid 16–20 års ålder – olika tidpunkt för olika skelettlokaliseringar. PBM sägs vara en viktig determinant för risken att erhålla framtida fraktur (17, 18).

Träning ökar benmassan hos växande individer. Viktbärande fysisk aktivitet och high-impact träning före puberteten ger stora ökningarna i benmassan jämfört med kontroller (4, 21, 22). Ben svarar på fysisk belastning genom att reparera de mikroskador som mekanisk deformation ger upphov till. Denna reparationsprocess går i allmänhet fortare hos barn än hos vuxna, yngre ben har större potential för periosteal expansion än det åldrande benet (23, 24). Kannus presenterade en studie hos 150 kvinnliga tennisspelare, som visade att sidoskillnaden mellan slagarmen och den andra armen var 2–4 gånger så stor hos spelare som började spela före eller under menarche, jämfört med spelare som börjat spela 15 år efter menarche. Man kan dra slutsatsen att den

mest optimala effekten fås om man börjar träna vid tidig ålder (4).

Barn som är fysiskt aktiva (2,7 tim/dag) kan uppnå 5–10% högre benmassa än barn som inte är så fysiskt aktiva (1,6 tim/dag) (25).

Den fysiska aktiviteten medför fördelar för det allmänna välbefinnandet och verkar förebyggande för en mängd olika sjukdomstillstånd. Träning i unga år ger inte enbart positiv effekt på skelettmassan utan bidrar till att grundlägga goda träningsvanor för det framtida livet (26).

Peri- och postmenopausala kvinnor

Flera studier visar på att benmassan kan ökas eller bibehållas med hjälp av träning (27). Men det krävs långvarig belastande träning för att nå effekt (28), medan normal fysisk aktivitet eller uthållighetsträning i denna åldersgrupp inte ger någon eller en mycket liten ökning (29). Krall och Dawson kunde visa signifikant korrelation mellan antalet promenader kilometer varje vecka under ett år och benmassa i benen hos postmenopausala kvinnor. Kvinnor som promenerade mer än 12 km per vecka hade högre Bone Mineral Density (BMD) än de som promenerade mindre än 1,6 km (30). Dock kunde inte snabba promenader under ett år minska förlusten i ländryggen hos en grupp postmenopausala kvinnor.

Skelettet behöver utsättas för drag i för dess ovanlig riktning, höga deformationer av skelettet verkar ge det mest osteogena svaret (2, 18, 31). Olika typer av mekanisk belastning ger olika effekt på skelettet. T ex ger simning och stretching inte någon effekt i vissa studier (18, 32, 33), medan styrketräning, gymna och high-impact aerobics kan ge ökning på 1–6% per år (27, 32, 34, 35). Bassey et al. visar att samma typ av träning kan ge olika effekt på olika åldersgrupper. High impact-träning ger effekt på premenopausala kvinnor, men ej på postmenopausala (36).

Osteoporotiska kvinnor

Flera prospektiva multicenterstudier visar på att låg fysisk aktivitet är en oberoende riskfaktor för

fraktur, och att regelbunden fysisk aktivitet minskar risken med 30–40% (37–39).

Man har funnit en signifikant negativ korrelation mellan ryggmuskstyrka och torakal kyphos och antalet vertebralfrakturer. Författaren konkluderar att personer med starkare ryggmuskstyrka har en minskad risk att få vertebralfrakturer (40).

Flera studier visar på goda träningseffekter hos äldre personer.

Redan efter nio månaders träning (promenader, jogging och trappgående) såg man en signifikant ökning av benmassan (5,2%) i kotorna hos 50–70-åriga kvinnor, medan det inte skedde någon förändring hos kontrollgruppen. Vid reducerad träning (13 månader senare) hade benmassan återgått till basnivån, trots ett adekvat calciumintag (41).

Även osteoporotiska kvinnor kan öka sin benmassa eller minska benmasseförlusten med träning. I träningsuppläggen i studierna kan ingå såväl styrketräning (42) två gånger/vecka under sex månaders tid, dagliga promenader och gymnastik i 12 månader (43).

Om den effekt som träning kan ge på benmassan hos osteoporotiska kvinnor är väsentlig för att förebygga frakturer, kan diskuteras. Styrketräningens effekt på att uppnå en ökning av muskelmassan, muskelstyrkan, förbättring av koordination och balans skulle kunna vara än mer kliniskt relevant för att förebygga fall och frakturer (44). Fysiskt aktiva, särskilt de som är aktiva å fritiden, verkar uppnå en riskreduktion för senare höftfrakturer med upp till 50% (45). Studier på rehabilitering av osteoporotiska patienter fattas.

Träningsstudier hos män

I tvärstudsstudier finner man hos män ett samband mellan intensivt sportutövande och en ökning av benmassan. Men även hos unga män med låg eller moderat nivå av fysisk aktivitet är muskelstyrka och fysisk aktivitet oberoende prediktorer för benmassa i femur och helkroppsmätning (46).

Man har hos unga män funnit att aerobisk träning leder till minskad benresorption (mätt

med biokemiska markören) och att anaerobisk träning resulterar i en acceleration av benremodelleringen.

Hos aktiva tynglyftare har man funnit 35% högre nivåer av serum osteocalcin än hos kontroller, medan före detta tynglyftare har samma nivåer som de aktiva kontrollerna (47). Detta, liksom tidigare presenterade exempel, talar för att effekten av fysisk träning är färskvara på det färdigvuxna skelettet.

Träningens nackdelar

Överdriven träning hos kvinnor kan leda till amenorré med en minskning av benmassan som följd (48, 49). Även hos män med mycket hög träningsintensitet kan man se en minskning av gonadhormonerna (50, 51). Hos långdistanslöpare med träningsnivåer på mer än 70 km/vecka kan man finna lägre benmassa än hos kontroller (52). Likaså kan en kortvarig men ytterst intensiv träningsperiod ge upphov till mikroskador resulterande i stressfrakturer (53).

Förebygga fall

Fall

Fall är den ledande orsaken till skada, invaliditet och död bland äldre. Hälften av olycksfallen som leder till död bland befolkningen över 65 år är relaterade till fall.

Under ett år ramlar cirka 30% av icke institutionsboende äldre över 65 år. Andelen som ramlar ökar markant efter 75 års ålder. Av fallen leder 6% till fraktur hos äldre kvinnor och cirka 1% till höftfraktur (54–57). De flesta fallolyckor inträffar inomhus i hemmiljö (58). Fall i sidled är den typ av fall som leder till fler höftfrakturer än fall i andra riktningar (59, 60). I en studie där kvinnor 75 år och äldre följdes med avseende på vilka som ramlade, med höftfraktur som följd, visades att låg gånghastighet, svårigheter att gå ”hål intill tå”, nedsatt synskärpa och smal vad-muskulatur var prediktorer för höftfraktur (61). Nedsatt muskelstyrka som riskfaktor för fall och frakturer har framkommit i flera studier (56, 62).

Orsakerna till fall kan indelas i två grupper, en orsak utgörs av olycksfall p g a omgivnings-

faktorer (t ex lösa mattor, lösa telefonledningar, halka etc.). En annan utgörs av patologiska faktorer (sjukdomsrelaterad, sjukdom i eller degenerativa faktorer i balanssystemet, nedsatt muskelfunktion, biverkningar till mediciner etc). Fallen kan förutom att de leder till skada i form av exempelvis en fraktur, leda till rörelserädsla och i förlängningen nedsatt funktionsförmåga, isolering, immobilisering och institutionalisering. Av de som faller uppger 32% rädsla. Rädslan för att falla kan utveckla en signifikant sämre balans och gångförmåga än som uppmättes före fallet (63). Detta är något att beakta i rehabilitering av äldre efter fall och fraktur.

Åtgärder för att förhindra fall är rent olycksfallsförebyggande åtgärder (64) samt åtgärder för att öka muskelstyrka, för att förbättra synförmågan samt åtgärder för att minska obalans och yrsel. Bästa effekt på minskning av antalet fall fås genom att identifiera riskfaktorer hos individen och sedan genom att kombinera olycksfallsprofylax och intervention gentemot de individuella riskfaktorerna (65).

Balans – rubbning och träning

Balanssystemet består av afferenta impulser från det proprioceptiva-somatosensoriska systemet (känslkroppar-, muskler-, leder), synen och vestibularis (innerörat). Signaler från dessa tre system integreras i hjärnstammen. Signaler går sedan direkt till ögonmuskler, till hjärnbarken samt via efferenta impulser till muskler etc. Dessa signalsystem moduleras av inhibitoriska signaler från lillhjärnan. Skador i något av de tre systemen eller i centrala nervsystemet påverkar balansförmågan och kan ge yrsel och ostadighet (66).

Orsaker till yrsel-ostadighet kan vara vasikulära, infektiösa, genetiska samt naturligt åldrande med minskat sensoriskt inflöde (jfr åldershörselnedsättning). Yrsel och balansproblem är vanliga, i en studie på 75-åringar i Göteborg upplevde 30% av männen och 40% av kvinnorna detta (67). Yrsel och ostadighet kan leda till inaktivitet, vilken i sin tur leder till ökad ostadighet vilket leder till en ond cirkel med immobilise-

ring, muskelsvaghet, minskad aktivitetspåverkan på skelettet, fall og frakturer.

En mængd mediciner kan som biverkan ha yrsel-ostadighet. Då omkopplingsstationer for balanssignaler finns mycket nära vakenhetscentrum i hjärnstammen, så är fr a sedativa mediciner orsak till balansproblem. En bidragande orsak är att de dämpar afferenta signaler. Då dessa signaler hos gamla människor redan är svaga så kan dämpande medicinering medföra stark yrsel-ostadighet. Detta kan ibland vara fallet med för stark anti-hypertensiv behandling med otillräckligt blodflöde till innerörat som följd.

Patienter med osteoporos, särskilt de med kotfrakturer, har vid balanstest uppmätt större svaj vilket tyder på sämre balansförmåga än icke osteoporostiska patienter (68).

Flera prospektiva träningsstudier visar på god effekt på balansförmågan med specifik balansträning (69–71). Efter relativt korta träningsperioder på 5–9 veckor ses signifikanta förbättringar i de mest känsliga balanstenen hos både balansfriska försökspersoner och patienter med balansproblem (72, 73). Genom träning av kvinnor som är >80 år kan antalet fall per år minskas avsevärt i jämförelse med kontrollgrupp (74).

Balansövningar består av träning av de tre ovan beskrivna system var för sig samt träning av koordination av dessa system. Viktigt är att balansträningen görs med huvud-ögon-koordinationsövningar i tillräckligt hög hastighet och frekvens (1–5 Hz). Balansträning efter skada på något av dessa system skall påbörjas så snart som möjligt för att kompensering skall kunna uppnås.

Den i olika studier beskrivna balansträningen brukar bestå av uppvärmning i stående och gående med olika kombinationer av arm-, ben-, bål- och huvudrörelser. Själva balansträning utförs exempelvis gående på ojämnt underlag, huvudrörelser stående på träningsmatta (mjukt, tjockt underlag) med ögon öppna och slutna, träning på balansbräda, träning med och på boll, gående på linje fram- och baklänges, gående på linje häl-intill tå och gående i åttor. Även hu-

vudrörelser i liggande, halv-knästående etc. brukar ingå i träningsprogrammen.

Studier som visar att förbättring av balansen kan minska antalet fall og frakturer fattas ännu i litteraturen.

Höftskydd

I början av 90-talet presenterades en studie från ett danskt sjukhem, där man kunnat nedbringa antalet höftfrakturer hos den grupp som använt höftskydd (external hip protection) (75). Höftskyddet bygger på principen att den direkta kraften som verkar på höften vid ett fall från stående (3 500N) minskas genom att skyddet fångar upp kraften og fördelar den (76, 77).

I en experimentell studie visas att enbart 15% av den totala kraften som appliceras på höftleden vid ett fall från stående kan fångas upp av omkringliggande strukturer såsom ligament og muskler. Därför rekommenderas höftskydd och/eller energiabsorberande golv på sjukhem (58).

Produkterna har mötts med vis skepticism från sjukvårdspersonal, med motiveringen att användningsgraden (compliance) skulle vara låg. Flera studier på sjukhemsmaterial visar dock en användningsgrad på mellan 36%–73% (76, 78–80). Utbildning og motivation av personal vid sjukhem är troligtvis en nyckelfaktor för att uppnå hög användningsgrad hos patienterna.

Referenser

4. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievänen H, Pasanen M, Heinonen A et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 1995; 123: 27–31.
6. Petterson U, Nordstrom P, Lorentzon R. A comparison of bone mineral density og muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int* 1999; 64 (6): 490–8.
7. Järvinen M, Kannus P. Injury of an extremity as a risk factor for the development of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 263–76.
14. Ramnemark A, Nyberg L, Lorentzon R, Englund U, Gustafson Y. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side og increased bone mineral density in the non-paretic arm the first year after severe stroke.

- Osteoporos Int 1999; 9: 269–75.
15. Pruitt LA, Taaffe DR, Marcus R. Effects of a one-year high-intensity versus low-intensity resistance training program on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (11): 1788–95.
16. Bennell KL, Malcolm SA, Khan KM, Thomas SA, Reid SJ, Brukner PD et al. Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes, and controls: a 12-month longitudinal study. *Bone* 1997; 20 (5): 477–84.
18. Taaffe DR, Robinson TL, Snow CM, Marcus R. High-impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 255–60.
21. Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *Bone Miner Res* 1997; 12: 1453–62.
32. Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, Byl NN, Gluer CC. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 574–85.
36. Bassej EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW. Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise. *J Bone Miner Res* 1998; 13 (12): 1805–13.
39. Johnell O, Gullberg B, Kanis J, Allander E, Elffors L, Dequeker J et al. Risk factors for hip fracture in European women: The Medos study. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802–15.
42. Hartard M, Haber P, Ilieva D, Preisinger E, Seidl G, Huber J. Systematic strength training as a model of therapeutic intervention. A controlled trial in postmenopausal women with osteopenia. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75 (1): 21–8.
44. Kronhed AC, Möller M. Effects of physical exercise on bone mass, balance skill and aerobic capacity in women and men with low bone mineral density, after one year of training – a prospective study. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8: 290–8.
45. Joakimsen R, Magnus J, Fönnebö V. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 503–13.
46. Nordstrom P, Nordstrom G, Lorentzon R. Correlation of bone density to strength and physical activity in young men with a low or moderate level of physical activity. *Calcif Tissue Int* 1997; 60 (4): 332–7.
52. Hetland ML, Haarbo, Christiansen C. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 770–5.
58. Allander E, Gullberg B, Johnell O, Kanis JA, Ranstam J, Elffors L. Circumstances around the fall in a multinational hip fracture risk study: a diverse pattern for prevention. MEDOS Study group. *Mediterranean Osteoporosis Study. Accid Anal Prev* 1998; 30 (5): 607–16.
65. Gillespie L, Gillespie W, Cummings R, Lamb S, Rowe B. Interventions for preventing falls in the elderly. *The Cochrane Library* 2000; (3): 1–32.
75. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 2: 11–3.
78. Parkkari J. Hip fractures in the elderly – epidemiology, injury mechanisms, and prevention with an external hip protector. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87 (1): 69–71.
- Fullständig referenslista kan erhållas från författaren.**

Health economy aspects on osteoporosis and treatment of osteoporosis

OLOF JOHNELL

In the field of health care, health economy considerations have become more and more important. Such calculations can help sort out the problems of new medical technology and the potential benefits as well as costs. The payers are increasingly interested in the costs and cost-effectiveness is an important aspect for pricing, reimbursement and selection of therapy, especially since it is possible to compare with treatment and intervention against other major diseases.

Health economy calculations can be performed in several ways, for instance cost-benefit analysis, where the benefits as well as costs are calculated in monetary units. Cost-effectiveness analysis for osteoporosis can also be done, and is expressed as cost per fracture saved and cost per life-year saved. Cost-utility analysis is another way which includes both benefits and side-effects. The units used are quality of life-adjusted years and cost-utility is expressed as cost per quality of life-adjusted years. Quality of life – QALY has a value between 0 and 1, where 1 is perfect health. This calculation can help us compare with other interventions against other major diseases. However, good data are needed on QALY, and sensitivity analyses have to be performed.

Number needed to treat to prevent one fracture is a commonly used measure. It is easy to calculate, but such a measure does not take into account the cost of intervention and it is only relevant to trial populations. For number needed to treat to be properly calculated, it has to be used in a population which is to be treated. Otherwise, we end up with an erroneous calculation. For instance, risedronate, a bisphosphonate, was studied in two different studies, one European (1) and one US study (2), in similar patients. The European population has a higher

risk of fracture, however, and therefore the number needed to treat is almost half of that in the US population, even though the same drug is used. Besides, the treatment is usually used for a longer period than the duration of the trial and it does not take into account offset of treatment after the intervention has ceased. Therefore, modelling of effects is necessary.

Burden of disease – reduction in quality of life

In a Scandinavian study where 1,600 consecutive hip fracture patients were followed for one year, only 50% hip fracture patients regain their pre-fracture status (3). There are several studies that have examined the reduction of quality of life, both from the patient's perspective and from an expert opinion. One study showed that quality of life reduction estimated in non-fracture subjects was approximately 50% lower than in women who had actually experienced a fracture. However, the problem is that the women with a fracture who are worse off, are not able to respond to the questionnaires. There are many studies on hip fracture patients and the reduction in quality of life is relatively well studied. Regarding wrist fracture patients, they have a lower morbidity – perhaps 10–15% had a poor to fair outcome. The reduction in the quality of life is less known. In spine fracture patients there is a lack of data but recent studies have shown that there is a quality of life reduction also in patients with vertebral fractures defined by morphometry.

Cost of osteoporosis

Fracture is the clinical endpoint of osteoporosis and therefore fracture has the morbidity and a high cost. In a review (4) the mean cost of hip fractures was on an average USD 21,000 for the

first year, the cost of wrist fractures USD 800 and spine fractures USD 1,200 per patient. For hip fracture patients several studies have the same results but for the other fractures, especially spine fractures, there are limited data.

There have been efforts to calculate the total cost of osteoporotic fractures. Phillips et al. (5) carried out a study in American women age ≥ 45 to this effect. He found that the direct medical cost of osteoporosis was USD 2.5 billion, inpatient care 2.8 billion, nursing home care 2.1 billion and outpatient care 0.2 billion. Chrischilles et al. (6) also studied the medical cost of osteoporosis in US women ≥ 45 years and came up with an estimate of USD 45.2 billion in total direct cost the next years.

In 1990 the estimated annual direct costs of coronary heart disease, hypertension, diabetes, neoplasms and osteoporosis in Australia were AUD 449, 531, 332, 546 and 248 (7). In a recent thesis by Randell (8) the direct cost of treatment of osteoporotic fractures in Australia is now AUD 779 in 1992 prices, thus threefold higher than the previous estimate and comparable with the other diseases.

Other recent calculations have been performed by the National Osteoporosis Foundation (9). The health care expenditures for osteoporotic fractures were estimated to USD 113.8 billion, of which 10.3 (75.1%) were for treatment of white women, 2.5 billion for white men, 0.7 billion for non-white women and 0.2 billion for non-white men. Of the total cost 62.4% were spent on inpatient care, 28.2% on nursing home care and 9.8 for outpatient services. Fractures other than hip fractures accounted for 36.9% of the total attributed health care expenditure nationally.

Thus, it is important not only to incorporate hip fractures in cost evaluations. The optimal way is to employ a simple method to convert the other fractures to hip fracture equivalents, and such a method has now been found.

Evaluation of screening strategies at different ages

Screening has been discussed in a systematic review of bone mineral density from the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) (10). The review states that general screening for osteoporosis is at present not applicable.

There are several requirements for a test for screening – it should be simple and safe, acceptable to the population, effective, sensitive and specific. Bone mineral density measurement fulfils most of these requirements. Besides, the intervention should be acceptable and effective, and the policy on whom to treat needs to be clear. The programme facilities for diagnosis and treatment should be cost-effective. The cost-effectiveness of such a programme has not yet been evaluated and depends on several factors.

A screening project needs to be ethical. As Cochrane in Holland expresses it: “We believe that there is an ethical difference between everyday medical practice and screening. If a patient asks a medical practitioner for help, the doctor does the best he can. He is not responsible for defects in medical knowledge. If, however, the practitioner initiates screening procedures, he is in a very different situation. He should, in our view, have conclusive evidence that screening can alter the natural history of the disease in a significant proportion of those screened”.

Therefore the recommendation at present is a high risk patient strategy, a case-finding. This is also supported by SBU. In their report from 1997 it is stated that bone mineral density measurement may be indicated in the following situations:

- In patients with a primary disease which increases the risk of fracture and for patients with vertebral fractures
- In patients with a disease that is treated by methods which increase the risk, prolonged cortisone therapy
- When there is a need to monitor the effect of treatment
- Research projects

There are also several other reports that do not advocate screening, like the WHO report, which holds that the arguments are poor for treating or screening all women and a case-finding strategy or high risk strategy should be advocated.

Torgeson et al. (11) performed a screening in a randomised study. Two years after randomisation a questionnaire was mailed to the two patient groups – the screened and non-screened. The results showed that HRT was higher in the screened group but there was no detectable effect on the women's quality of life.

The National Osteoporosis Foundation (12) in the US calculated, based on health economy, indications for bone mineral density and found that in women ≥ 65 years age, there is enough risk factor to indicate bone mineral measurements. In women < 65 years, bone mineral measurements should be done in those with other risk factors such as heredity, smoking, low body weight, previous fracture.

Cost-effectiveness of intervention – treatment

The first calculations for estrogen were done by Weinstein (13). He created a cost-effectiveness ratio of between USD 3–22,000 and found estrogen treatment to be cost-effective for symptomatic women and osteoporotic women. Several other studies have since been performed on cost-effectiveness of HRT. The cost-effectiveness depends to some extent on assumptions of reduction in CDH. A hypothetical model was presented by Jönsson et al. (14) with a 50% reduction of the risk of hip fracture and a treatment cost of SEK 6,000 per year. The cost per QALY was SEK 105,000 in women with a 1 SD decrease in bone mass. Similar figures were obtained for treatment of mild hypertension.

In a study on effect and offset of treatment of hip fractures, Jönsson et al. (15) used an assumption of a 5-year intervention with a 50% reduction of hip fractures and the effect is reversed during the next five years. Cost-effectiveness was shown in women with a RR of about 2 at the average age of 70. Cost-effectiveness was

critically dependent on the assumption made concerning offset of the effect of intervention after the end of treatment.

Kanis et al. (16) calculated the treatment of the general population with different costs of intervention using the same other assumption as Jönsson et al. (15). They found that with a cut-off of USD 30,000/QALY an effect of 50% reduction with a cost of intervention of US 63 per year it was cost-effective over the age of 51, with an intervention cost of USD 125 over 58 years of age, USD 250 over 66 years of age and USD 625 per year over 77 years. This indicates that treatment for osteoporosis is cost-effective.

Effects of different treatments

In a Danish cohort Ankjaer-Jensen and Johnell (17) studied the cost-effectiveness of different treatments and different degrees of compliance. With their assumptions HRT was cost-effective as well as bisphosphonates.

In 1998 the National Osteoporosis Foundation (NOF) (12) did an extensive literature search and an extensive calculation and used a cut-off of USD 30,000 per QALY and calculated for many different treatments. They found that the cut-off for BMD should be changed if you had another major risk factor such as prior fracture.

Conclusions

The cost of osteoporosis is high to the society and even more important, the morbidity is high for those who suffer a fracture. The studies show that it is cost-effective to treat high risk patients. Socio-economics can help create guidelines and can be used to determine which 10-year risk of fracture reduction is cost-effective. Thus patients should be selected on their future absolute fracture risk (10 year risk) for interventions.

References

1. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. on behalf of the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of

- risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
2. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. on behalf of the Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344–52.
 3. Sernbo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. *Osteoporos Int* 1993; 3: 148–53.
 4. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997; 103 (2A): 20S–6S.
 5. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright WE. The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older, 1986. *Bone* 1988; 9: 271–9.
 6. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone* 1994; 15: 377–86.
 7. Crowley S, Antioch K, Carter R, Waters A et al. Cost of diet-related disease in Australia. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare and the National Health and Medical Research Council, 1992.
 8. Randell AG. Direct and intangible costs of osteoporotic fractures. Thesis. Garvan Institute of Medical Research, The University of New South Wales, Australia, 2000.
 9. Fox Ray N, Chan JK, Thamer M, Melton III LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 24–35.
 10. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Behandling med östrogen. 1996; Report 131 (in Swedish).
 11. Torgeson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Randomized trial of osteoporosis screening. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2121–5.
 12. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment. *Osteoporos Int* 1998; 8 (suppl 4): S1–S88.
 13. Weinstein MC. Estrogen use in postmenopausal women: costs, risks, and benefits. *N Engl J Med* 1980; 303: 308–16.
 14. Jönsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995; 5: 136–42.
 15. Jönsson B, Kanis J, Dawson A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999; 10: 193–9.
 16. Kanis JA, Dawson A, Odén A, Johnell O, de Laet C, Jönsson B. Cost effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001 (accepted for publication).
 17. Ankjaer-Jensen A, Johnell O. Prevention of osteoporosis: cost-effectiveness of different pharmaceutical treatments. *Osteoporos Int* 1996; 6: 265–75.

Terapiverksted: program og deltakere

Anbefalingene ble utarbeidet på et terapiverksted arrangert av Statens legemiddelverk i samarbeid med Läkemedelsverket 4. og 5. oktober 2000 på Radisson SAS Airport hotel, Gardermoen. Terapiverkstedet ble ledet av William Bredal. Konsulent for Läkemedelsverket var Ingrid Trolin. Følgende temaer ble diskutert (ordstyrere: Dan Mellström og Fridtjof Jerve):

- Genetikk, epidemiologi, risikofaktorer og patogenese ved osteoporose (innleder: Ragnar Martin Joakimsen)
- Betydningen av beintetthetsmålinger og laboratorieprøver ved diagnostikk (innledere: Östen Ljunggren og Kristina Åkesson)
- Sekundær osteoporose (innleder: Kjell Haavik Nilsen)
- Bisfosfonater (innleder: Mats Palmér)
- Østrogen og østrogenliknende stoffer og osteoporosebehandling (innleder: Jens Bollerslev)
- Kalsium og vitamin D ved osteoporose (innleder: Haakon E. Meyer)
- Utredning og medikamentell behandling av eldre pasienter med frakturer (innleder: Dan Mellström)
- Nye behandlingsalternativ for osteoporose i fremtiden (PTH, veksthormon) (innleder: Östen Ljunggren)
- Ikke-medikamentell profylakse og behandling ved osteoporose (innleder: Margareta Möller)
- Helseøkonomiske aspekter av osteoporose og osteoporosebehandling (innleder: Olof Johnell)
- Forbruk og bivirkninger av legemidler brukt til behandling av osteoporose i Norge og Sverige (innledere: William Bredal og Qun-Ying Yue)

Forut for terapiverkstedet var diskusjonsgrunnlag distribuert til deltakerne i form av manuskripter forfattet av innleiderne. Manuskriptene omfattet gjennomgang av temaene, referanser til foreliggende studier mv. og er gjengitt i vedlegg til terapianbefalingen.

Samme dag ble utkast til terapianbefalinger forfattet av følgende arbeidsgrupper:

- Gruppe 1. Genetikk, epidemiologi, risikofaktorer, patogenese, diagnostikk. Gruppeleder: Sylvi Aanderud.
- Gruppe 2. Legemidlene, bivirkninger, forbruk, legemiddeløkonomi. Gruppeleder: Mats Palmér.
- Gruppe 3. Hvem skal behandles farmakologisk for osteoporose? Når? Hvor lenge? Screening? Gruppeleder: Olof Johnell.
- Gruppe 4. behandling av spesielle grupper (eldre kvinner, menn, idrettsutøvere, anorektikere). Gruppeleder: Jens Bollerslev.

Terapianbefalingene ble drøftet i plenum andre dag (ordstyrer: Jan Falch).

Deltakere

Sylvi Aanderud, overlege, professor. Medisinsk avdeling, Haukeland sykehus, Bergen.

Kerstin Asplund, distriktsläkare. Kvinnohälsan, Frösön.

Jens Bollerslev, professor. Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, Oslo.

Jan Falch, professor. Endokrinologisk avdeling, Aker sykehus, Oslo.

Johan Halse, dr. med. Betanien, medisinsk laboratorium, Oslo.

Fridtjof Jerve, seksjonsoverlege. Kvinne-barnklinikken, Ullevål sykehus, Oslo.

Ragnar Martin Joakimsen, stipendiat. Universitetet i Tromsø, Institutt for samfunnsmedisin, Tromsø.

Olof Johnell, professor. Ortopediska kliniken, universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Östen Ljunggren, läkare. Medicinkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Dan Mellström, överläkare. Geriatriska kliniken, SU/Östra, Göteborg.

Haakon Meyer, førsteamanuensis. Institutt for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo/ Statens helseundersøkelser, Oslo.

Margareta Möller, FoU-sjef. Sjukhuset i Varberg, Länssjukvården i Halland, FoU-enheten, Varberg.

Kjell Haavik Nilsen, overlege. Vikersund kurbad, Vikersund.

Mats Palmér, överläkare. Medicinkliniken, Regionsjukhuset, Örebro.

Dagmar Platou, spesialist i allmenntillegmedisin. Osteoporosesenteret, Drammen.

Gro K. Rosvold Berntsen, stipendiat. Universitetet i Tromsø, Institutt for samfunnsmedisin, Tromsø.

Trine Saand Kaastad, overlege. Oslo ortopediske universitetssjukklinikk, Oslo.

Bo von Schoultz, professor. Kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

Kristina Åkesson, docent. Ortopediska kliniken, universitetssjukhuset MAS, Malmö.

For Läkemedelsverket

Björn Beermann, professor. Läkemedelsverket, Uppsala.

Christina Brandt, sekretterare. Läkemedelsverket, Uppsala.

Per Nilsson, docent. Läkemedelsverket, Uppsala.

Ingrid Troilin, dr. Läkemedelsverket, Uppsala.

Arne Victor, docent. Läkemedelsverket, Uppsala.

Qun-Ying Yue, docent. Läkemedelsverket, Uppsala.

For Statens legemiddelverk

William Bredal, seniorrådgiver. Statens legemiddelverk, Oslo

Randi Nordal, overlege dr. med. Statens legemiddelverk, Oslo.

Heidi Reinnel, konsulent. Statens legemiddelverk, Oslo.

Solveig Sakshaug, utredningsleder. Statens legemiddelverk, Oslo.

Jan Marcus Sverre, utredningsleder. Statens legemiddelverk, Oslo.

SLK-publikasjoner 2000

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2000	2000:01
Terapianbefaling: Behandling mot lakselus i oppdrettsanlegg	2000:02
Terapianbefaling: Gestagener som tillegg til østrogenbehandling i klimakteriet	2000:03
Terapianbefaling: Antitrombotisk og fibrinolytisk behandling i kardiologi	2000:04
Terapianbefaling: Behandling av hjertesvikt og asymptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon	2000:05
Terapianbefaling: Behandling av hyperlipidemi	2000:06
Terapianbefaling: Bruk av antibakterielle midler til hund og katt	2000:07
Terapianbefaling: Behandling av søvnvansker	2000:08
Terapianbefaling: Behandling av multippel sklerose	2000:09
Terapianbefaling: Behandling av vulvovaginitt	2000:10

Publikasjoner fra Statens legemiddelverk 2001

Tittel	Utgave
Norske legemiddelstandarder 2000. Addendum 2001	2001:01
Terapianbefaling: Palliativ behandling på sykehus og i hjemmet	2001:02
Terapianbefaling: Behandling av type 2-diabetes	2001:03
Terapianbefaling: G-CSF, GM-CSF og erythropoietin innen hematologi og onkologi	2001:04
Terapianbefaling: Behandling av osteoporose	2001:05

Publikasjon 2000:01 og 2001:01 kjøpes i bokhandel. Alle andre publikasjoner får du ved bestilling til:

Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 Oslo
Telefon: 22 30 50 06
Telefaks: 22 30 50 66

Firma som bestiller flere enn 10 hefter, blir fakturert med kr 50,- per hefte.

Tidligere terapianbefalinger er utgitt som supplement til Nytt om legemidler.
Fullstendig liste over disse finnes på http://www.legemiddelverket.no/terapi/publiserte_terapi.htm

C-BLAD

Retur:
Fellesekspedisjonen for medisinsk informasjon
Postboks 6 Leirdal
1008 OSLO

Adressekilde: Fellesekspedisjonen/Statens legemiddelverk

- • • Osteoporose er definert som en systemisk skjelettsykdom, karakterisert ved lav benmasse og endret mikroarkitektur med nedsatt knokkelstyrke og økt risiko for brudd som følge. Den kliniske manifestasjonen av osteoporose er «lavenergibrudd» som vertebrale brudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd. Internasjonalt har det i de senere år vært en rivende utvikling med hensyn til diagnostikk og behandling av osteoporose.

Terapianbefalingen er et resultat av et terapiverksted arrangert av Statens legemiddelverk i samarbeid med det svenske Läkemedelsverket og en videreføring og oppdatering av forrige anbefaling utgitt i 1997.

