

Nr. 10 2000

## Osteoporose

Dansk Knoglemedicinsk Selskab

*Rapporten er udarbejdet af  
følgende arbejdsgruppe  
nedsat af selskabet:*

Kim T. Brixen  
Erik Fink Eriksen  
Jeppe Gram  
Lars Hyldstrup (formand)  
Bente L. Langdahl  
Peter Schwarz  
Henrik Ancher Sørensen

*Klaringsrapport nr. 10, 2000*

## Osteoporose

*Dansk Knoglemedicinsk Selskab*

*Rapporten er udarbejdet af  
følgende arbejdsgruppe  
nedsat af selskabet:*

Kim T. Brixen  
Erik Fink Eriksen  
Jeppe Gram  
Lars Hyldstrup (formand)  
Bente L. Langdahl  
Peter Schwarz  
Henrik Ancher Sørensen

© Den Almindelige Danske Lægeforening

ISSN: 1398-1560

**Løssalg af Klaringsrapporter**

kr. 40,00 + porto

Lægeforeningens forlag

Esplanaden 8A

1263 København K

Telefon 35 44 83 01

E-post forlaget@dadl.dk

**Produktion**

Lægeforeningens forlag, København

**Tryk**

Scanprint a/s, Viby J.

## Formål

I de seneste år er mulighederne for at diagnosticere og behandle osteoporose blevet væsentligt forbedret. Der foreligger nu en lang række kontrollerede, kliniske undersøgelser, som kan danne basis for evidensbaseret behandling af de fleste patientgrupper. Imidlertid diagnosticeres osteoporose fortsat alt for sjældent, og de eksisterende muligheder for forebyggelse og behandling udnyttes ikke tilstrækkeligt, ligesom der i flere amter mangler udstyr og faciliteter til dette arbejde.

Korrekt diagnostik og behandling af osteoporose kræver samarbejde mellem flere instanser (almen praksis samt medicinske, kirurgiske, reumatologiske, billeddiagnostiske og klinisk-biokemiske afdelinger). Bevidst udnyttelse af ressourcerne og stringente behandlingsforløb er nødvendige for at sikre optimal behandling af denne folkesygdom inden for fornuftige økonomiske rammer.

Dansk Knoglemedicinsk Selskab ønsker med denne rapport at opsummere vores nuværende viden om osteoporose, angive udredningsprogrammer samt at anviser behandlingsforløb for hovedparten af patienterne. Vi håber, at kolleger i ovennævnte specialer vil finde rapporten nyttig.

Rapporten har inden publikation været diskuteret på to offentlige møder i selskabet. Alligevel imødeses det, at rapporten vil vække diskussion på enkelte punkter. Vi regner med, at rapporten fremover vil blive opdateret med 2-3 års interval og håber, interesserede kolleger inden for området vil bidrage aktivt hertil.

## Epidemiologi og patofysiologi

### Definition

Begrebet osteoporose blev i 1820'erne introduceret som en patoanatomisk beskrivelse af øget porositet af knoglevævet. Bedømt med vores nuværende viden er de fleste tilfælde af osteoporose multifaktorielt betinget.

I 1991 definerede en international konsensuskonference osteoporose som en tilstand, hvor »... knoglemassen er nedsat og den mikroskopiske knoglestruktur forringet i en sådan grad, at knoglernes brudstyrke er nedsat, og patienten derfor har øget risiko for knoglebrud«.

Knoglernes mineraltæthed (*bone mineral density* [BMD]) er den væsentligste determinant for brudstyrken, og en lang række prospektive undersøgelser har dokumenteret, at frakturincidensen stiger med faldende BMD. En arbejdsgruppe nedsat af WHO foreslog derfor i 1994 at definere osteoporose alene på grundlag af BMD relateret til den maksimale knoglemasse (*peak bone mass*) i befolkningen (se Fig. 1). T-score angiver patientens BMD i standarddeviationsenheder sammenlignet med middelværdien for yngre normalpersoner af samme køn. T-score mellem -1 og -2,5 kaldes osteopeni. T-score under -2,5 kaldes osteoporose. Manifest osteoporose er defineret som T-score  $\leq$  2,5 og samtidig forekomst af en eller flere lavenergifraktureturer.

Nedsat knoglestyrke ses også ved en række andre velafgrænsede sygdomme fx osteomalaci, som ikke omfattes af definitionen på osteoporose, idet knoglevævet her er kvalitativt abnormt på grund af manglende kalcifikation. Det forud-

sættes desuden, at relevante differentialdiagnoser som fx malign sygdom er udelukket.

Diagnosen osteoporose må endvidere fortsat anvendes hos patienter med lavenergifraktureturer trods BMD-værdier over WHO's grænse, forudsat at relevante differentialdiagnoser er udelukket. Endvidere er WHO's definition kun gennemarbejdet for kvinder. Muligvis indebærer denne pragmatiske definition desuden, at for mange ældre personer inkluderes blandt patienterne.

De kontrollerede undersøgelser, som danner basis for rationel behandling af patienter med osteoporose, er ifølge sagens natur gennemført i de forløbne 10-15 år, hvor man har anvendt forskellige definitioner af osteoporose og dermed forskellige inklusionskriterier. Trods WHO's forsøg på at forenkle og tydeliggøre begreberne, må man derfor fortsat nøje forholde sig til en række subgrupper af patienter i relation til forebyggelse og behandling, idet forekomst af lavenergifraktureturer, alder, køn samt forskellige BMD-mål er nøgleparametre (se afsnit om knoglemineralmålinger).

### Forekomst

Osteoporose forekommer med stigende hyppighed i den vestlige verden, alene som følge af den fortsatte stigning i antallet af ældre. Alle de osteoporoserelaterede frakturer stiger betydeligt med stigende alder, og en del af kønsforskellen i frakturincidens er betinget af kvindernes længere gennemsnitlige levetid.

De tre hyppigste osteoporoserelaterede frakturer har forskellig alderskorrigeret incidens, således at de håndledsnære frakturer tiltager markant fra ca. 55-årsalderen, rygsammenfaldene fra 65-årsalderen og de hoftenære frakturer fra 75-årsalderen.

Der er 10.000-12.000 hoftenære frakturer i Danmark om året og formentlig et tilsvarende antal rygsammenfald. Sidstnævnte er dog vanskeligere at skaffe tal for, da de langtfra altid diagnosticeres. De håndledsnære brud er endnu hyppigere.

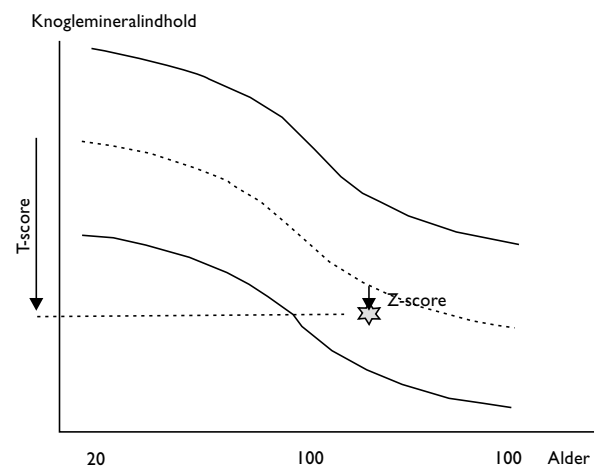


Fig. 1. T- og Z-score repræsenterer afvigelsen fra middelværdien for hhv. unge raske og aldersmatchede målt i SD. T-score angiver patientens BMD i standard-deviationsenheder sammenlignet med middelværdien for yngre normalpersoner af samme køn. Z-score angiver på tilsvarende vis afvigelsen fra middelværdien for alderssvarende normale.

### Patogenese

De osteoporotiske syndromer opdeles i primær og sekundær osteoporose. Primær osteoporose omfatter dels postmenopausal og aldersrelateret osteoporose dels en række sjældnere syndromer af ukendt ætiologi: juvenil, adult idiopatisk og graviditetsrelateret osteoporose. Sekundær osteoporose kan forårsages af en lang række sygdomme og andre påvirkninger (Tabel 1).

Den postmenopausale og aldersrelaterede osteoporose, samt delvist de øvrige osteoporotiske syndromer, må opfattes som multifaktorielle sygdomme forårsaget af reduceret tilvækst af knogle i barndom og ungdom og/eller øget tab af knogle senere i livet.

Begreberne modellering og remodellering er centrale i vores nuværende forståelse af patofysiologien bag udviklingen af osteoporose. *Knoglemodelleringen* ændrer skelettets størrelse og form gennem nedbrydning et sted og samtidig opbygning et andet. *Knogleremodellering* er den vedvarende fornyelsesproces, som finder sted hele livet igennem. I mikroskopiske områder nedbrydes knoglevævet af osteoklaster og gendannes snart efter af osteoblaster. I denne proces er knogleresorption og -formation tidsmæssigt og rumligt kobled.

Reversibelt knogletab kan forårsages af øget knogleremodellering (aktiveringsfrekvens) ved fx tyreotoksikose eller primær hyperparatyreoidisme, idet mængden af åbne resorptionslakuner er øget. Irreversibelt knogletab kan forårsages af negativ balance per remodelleringscyklus eller ved trabekulære perforationer, der ses, når en resorptionslakune gennemborer en tynd knogletrabekel. Risiko for trabekulær perforation stiger med stigende aktiveringsfrekvens, faldende trabekeltykkelse, øget resorptionsdybde og varighed af remodelleringscyklus. Kvinder har tyndere trabekler end mænd. Dette medfører sammen med stigningen i aktiveringsfrekvens, der ses i forbindelse med menopausen, at kvinder i særlig grad rammes af de strukturelle ændringer i knoglevævet, som trabekulære perforationer medfører.

### Den maksimale knoglemasse

Tvillingeundersøgelser viser, at genetiske forhold bestemmer potentialet for *peak bone mass*. Ca. 80% af variationen i den opsparede knoglemineralmængde er således arveligt betinget. Data tyder på, at BMD afhænger af multiple gener, hvilket besværliggør identifikationen af de enkelte medvirkende arveanlæg.

Ernæringsmæssige, mekaniske og hormonelle forhold bestemmer formentlig, hvorvidt det genetiske potentiale opnås. *Peak bone mass* opnås i 18-35-års-alderen med betydelige forskelle inden for skelettet.

### Aldersbetinget knogletab

Efter 35-40-års-alderen ses et aldersbetinget knogletab på 0,5-1% per år. Alderen er således af afgørende betydning for knoglemassen og dermed for risikoen for osteoporotiske frakturer. Enkelte undersøgelser tyder på, at også knogletabet kan være genetisk betinget.

Den ydre diameter af de lange rørgnøglers og corpus vertebræ tiltager med alderen, idet der livet igennem sker en

Tabel 1. Årsager til sekundær osteoporose.

<i>Medikamentel</i>
Glukokortikoider
Heparin
Kemoterapi
Gonadotropinreleasing hormon agonister
Antikonvulsiva (især phenytoin)
Antacida
Cyclosporin
<i>Endokrine sygdomme</i>
Hypogonadisme
Hypertyreoidisme (Hyperparatyreoidisme)
Cushings syndrom
Prolaktinom
Væksthormonmangel
<i>Sygdomme i knoglemarven</i>
Mastocytose
Akut leukæmi
Hæmolytisk anæmi (talassæmi, seglcelleanæmi)
<i>Medfødte metaboliske sygdomme</i>
Homocystinuri*
Osteogenesis imperfecta*
Ehlers-Danlos' syndrom*
Marfans syndrom*
Turners syndrom
<i>Sygdomme i mave-tarm-kanalen</i>
Gastrektomi
Malabsorption
Primær biliær cirrose
<i>Andre sygdomme eller tilstande</i>
Kronisk nyreinsufficiens*
Anorexia nervosa
Reumatoid arthritis
Immobilisation
Kroniske neurologiske sygdomme
Kroniske obstruktive lungesygdomme
Alkoholisme
Organtransplantation

\*) Tilstande med ændret knoglematrix og øget frakturforekomst, som egentlig ikke omfattes af begrebet osteoporose.

vis ydre tilvækst af ny knogle. Samtidig ekspanderer marvrummet med lidt større hastighed, således at den kortikale tykkelse aftager med alderen, samtidig med at porositeten tiltager.

### Perimenopausalt knogletab

Det aldersrelaterede knogletab kan starte allerede før overgangsalderen, men knogletabet øges betydeligt umiddelbart efter menopausen, hvor det kan andrage 5% per år. Senere i livet aftager tabshastigheden atter. Det accelererede knogletab skyldes det reducerede østrogenniveau efter menopausen. Tidlig menopause medfører større risiko for osteoporose.

### Osteoporotiske syndromer

*Type 1-osteoporose* er hyppigst hos kvinder, men ses også hos

mænd med hypogonadisme. Reduceret kønshormonniveau og endnu ukendte faktorer hos den enkelte person medfører tilsyneladende, hos disponerede personer, ændret balance mellem vækstfaktorer og cytokiner i knoglevævet og dermed øget knogleresorption. Dette medfører en lille øgning i S-calcium, som supprimerer S-parathyreoideahormon (PTH), S-1,25-OH<sub>2</sub>-vitamin-D og derigennem calciumabsorptionen.

*Type 2 (aldersrelateret) osteoporose* betinges af aldringsfænomener. Nedsat osteoblastaktivitet, vitamin-D-mangel forårsaget af insufficient kost og manglende soleksposition samt sekundær hyperparatyreoidisme er de vigtigste elementer.

#### *Juvenil osteoporose*

Er et meget sjældent, selvlimiterende osteoporotisk syndrom, der kan opstå hos tidligere raske børn oftest mellem otte og 14 år. Sygdommen forløber akut, sædvanligvis over 2-4 år, hvor der kan opstå såvel aksiale som perifere frakturer. Årsagen er ukendt.

#### *Adult idiopatisk osteoporose*

Forekommer hyppigere end juvenil osteoporose. Sygdommen, der er ætiologisk heterogen, optræder lige hyppigt hos de to køn. Nogle tilfælde kan være vanskelige at skelne fra milde varianter af osteogenesis imperfecta.

Tabel 2. Anamnesticke forhold af betydning for udvikling af osteoporose.

	Risiko for osteoporose
<i>Genetiske forhold</i>	
Forekomst af osteoporose (forældre eller søskende) ...	↑
<i>Kost og ernæring</i>	
Lav calciumindtagelse før pubertet .....	↑
Lav calciumindtagelse som voksen .....	↑
D-vitaminmangel .....	↑
Fejlnæring/anoreksi .....	↑
<i>Fysisk aktivitet</i>	
Træning i barndom og ungdom .....	↓
Træning efter menopausen .....	(↓)
Hård fysisk træning hos kvinder .....	↑
<i>Hormonale forhold</i>	
Sen pubertet .....	0
Gonadeinsufficiens .....	↑
Graviditet, amning og p-piller .....	0
Tidlig menopause .....	↑
<i>Medikamentel indvirkning</i>	
Glukokortikoider .....	↑
Heparin .....	↑
Antiepileptika .....	↑
Thyroxin .....	↑
<i>Nydelsesmidler</i>	
Tobak .....	↑
Alkohol (<14/21 genstande) .....	0
Kaffe .....	(↑)

Sygdommen viser sig typisk ved, at der over en periode på 5-10 år opstår flere vertebrale frakturer ledsaget af aftagende højde. Der kan også ses frakturer i costae og metatarsalknogler.

#### *Graviditetsrelateret osteoporose*

Viser sig som spontane kompressionsfrakturer i columna eller sjældnere hoftefrakturer hos kvinder i tredje trimester eller efter en i øvrigt normal graviditet. Sygdommen har et variabelt, men ofte godartet forløb. Recidiverer som regel ikke ved senere graviditeter. Årsagen til tilstanden er ukendt, men arvelige faktorer, tilstedeværelse af risikofaktorer og øget knogleomsætning forårsaget af påvirkning fra fosteret er sandsynlige mekanismer.

#### *Sekundær osteoporose*

Er osteoporotiske tilstande, som er forårsaget af anden sygdom eller behandling. En udløsende eller medvirkende faktor kan påvises hos ca. 20% af kvinder og 40% af mænd med vertebrale sammenfald eller hoftefrakturer (Tabel 2). Den glukokortikoid-inducerede osteoporose er nærmere omtalt senere.

#### *Osteoporose hos mænd*

Der har ikke tidligere i væsentligt omfang været fokuseret på osteoporose hos mænd, og det har været den almindelige opfattelse, at sygdommen var væsentlig hyppigere hos kvinder. De senere års forskning peger imidlertid på, at 30% af alle hoftebrud forekommer hos mænd, og at frakturincidensen hos aldersmatchede over 55 år har en kønsratio på 2:1 (Fig. 2). Frakturrisiko er omvendt korreleret til knoglemineralindhold tydende på, at lav BMD er en risikofaktor for osteoporosefrakturer, også hos mænd.

Risikofaktorer for osteoporoseudvikling hos mænd er i høj grad sammenfaldende med dem, som kendes for kvinder. Dog er androgen insufficiens hos mænd ikke parallel til det postmenopausale østrogenbortfald hos kvinder, fordi denne tilstand kun indtræder for et fåtals vedkommende og formentlig kun gradvis. Flere undersøgelser tyder endvidere på, at østrogenmangel hos mænd spiller en selvstændig rolle for udvikling af osteoporose.

Osteoporosediagnostik hviler hos mænd som hos kvinder på knoglemineralmåling. Der er ikke fastlagt diagnostiske grænser, som det kendes for kvinder, men indtil videre kan T-score  $\leq 2,5$  SD i columna eller hofte anbefales anvendt. De foreliggende normalmaterialer, som denne beregning skal hvile på, er dog ikke så udbyggede, som det er tilfældet for kvinder.

Henvi sning til undersøgelse kan overvejes, hvis der foreligger risikofaktorer som familiær disposition, tidligere lavenergifraktur eller øvrige tilstande, som også hos kvinder er forbundet med øget risiko for osteoporose (Tabel 2).

Mulighederne for forebyggelse af osteoporose hos mænd er sammenfaldende med de tiltag, som kan anvendes hos kvinder: Sufficent kost, fysisk træning og undvigelse af uheldige livsstilsfaktorer fra barnsben. Calcium- og D-vitamin-tilskud anbefales, hvor behovet ikke kan dækkes gennem kosten. Blandt de i dag godkendte lægemidler til behandling af

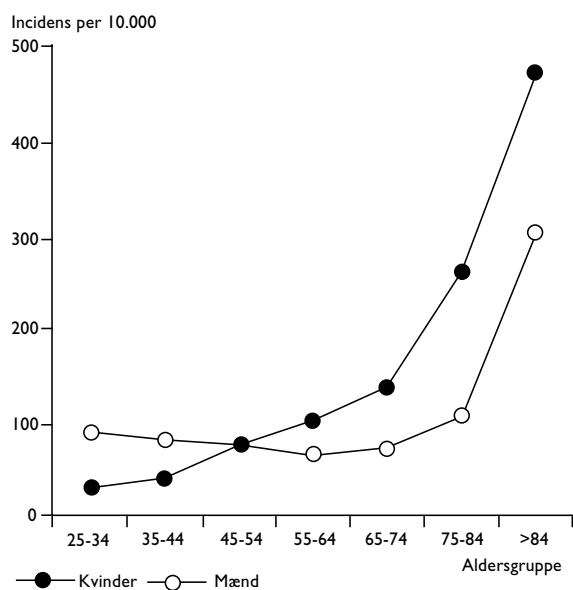


Fig. 2. Årlig incidens af osteoporotiske brud hos mænd og kvinder (Leicester, England).

osteoporose kan alene bisfosfonat anvendes til mænd. Dokumentationen herfor er dog langt fra så udbygget, som det gælder for kvinder. Foreligger der tegn til hypogonadisme, er det hensigtsmæssigt at korrigere denne ved substitutionsterapi.

### Kliniske og parakliniske undersøgelser

Den kliniske undersøgelse af patienter med osteoporose eller risikovurdering af raske postmenopausale kvinder tager sigte på at udelukke andre sygdomme, som kan føre til knoglemineraltab, at vurdere sværhedsgraden af en osteoporotisk tilstand samt at vurdere behandlingsindikationer og eventuelle kontraindikationer.

#### Anamnesticke forhold

Anamnesen bør ud over de i Tabel 2 nævnte risikofaktorer belyse følgende punkter:

- Tilstedeværelse af tilstande som kan føre til sekundær osteoporose
- Faldtendens, -hyppighed og evt. mønster
- Nøjagtig frakturanamnese, evt. højdetab samt progression af dette
- Anvendelse af potentielt osteoporosefremkaldende farmaka samt farmaka som kan medføre svimmelhed og faldtendens.

Disse oplysninger kan med fordel indhentes systematisk via spørgeskema, som kan udfyldes forud for konsultationen.

Det har været forsøgt at opstille risikoscorer på baggrund af de i Tabel 2 nævnte anamnesticke forhold i håb om, at dette kunne anvendes til identifikation af individer med risiko for osteoporoseudvikling. Anvendes sådanne scorer på grupper af kvinder, kan der påvises klare forskelle, men benyttet som eneste risikovurdering hos enkeltindivider har de beskeden værdi, idet usikkerheden i denne situation er for stor.

Oplysninger om risikofaktorer kan benyttes til at udvælge de kvinder, som bør tilbydes undersøgelse i form af knoglemineralmåling.

#### Objektiv undersøgelse

Også denne sigter mod at udelukke årsager til sekundær osteoporose og at vurdere følger efter tidligere frakturer i underarm, ryg eller hofte. Det er vigtigt, at danne sig et billede af patientens mobilitet og gangsikkerhed. Højde, vægt samt evt. rygdeformitet bør beskrives.

#### Røntgenundersøgelser

Mistanke om osteoporose opstår ofte på baggrund af en røntgenundersøgelse af columna eller perifere knogler. Det kan enten dreje sig om optagelser, som tages med det formål at påvise rygsammenfald, eller andre optagelser med andre formål, hvor der som bifund bemærkes en »tynd« knoglestruktur. I udtalte tilfælde viser osteoporose sig som en udtynding af det trabekulære netværk, længdestribning af trabekulære områder samt fremhævning af hvirvel-endeplader. Dette ses fx i vertebrae eller proximale femur. Herudover ses afsmalning af bredden af kortikal knogle. Disse fund betegnes halisterese, men undersøgelsen har desværre en ganske ringe sensitivitet. Der kan foreligge et mineraltab på op mod 30%, uden at det med sikkerhed lader sig detektere på konventionelle røntgenoptagelser. Varierende eksponering samt forskelle i mængden af omgivende fedt påvirker også vurderingen. Osteoporose kan derfor ikke udelukkes af en tilsyneladende normal knoglestruktur, ligesom en eventuel halisteretisk knoglestruktur er dårligt korreleret til knoglemineralindholdet.

Konventionelle røntgenoptagelser bidrager dog væsentligt til udelukkelse af patologisk knoglestruktur, som det kan ses ved fx malign affektion af knoglevæv eller andre sjældnere, fokale eller generaliserede knoglelidelser.

Lateralprojektion af columna er væsentlig for konstatering af eventuelle hvirvelsammenfald, da osteoporose defintorisk er til stede, såfremt der foreligger hvirvelsammenfald uden forudgående, relevant kompressionstraume. Ligeledes er det af betydning at kunne forklare eventuelle episoder med akutte rygsmerter. For at være anvendelig bør en beskrivelse af højdereduerede hvirvler indeholde udmåling af den procentiske reduktion.

Der skelnes mellem tre frakturtyper: kileformet sammenfald med højdereduktion af anteriore del af hvirvellegemet, bikonkave frakturer med højdereduktion af midterste del af en hvirvel samt kompressionsfraktur med reduktion af såvel den anteriore som posteriore højde. Det gælder for alle typer af sammenfald, at en højdereduktion skal være mindst 20% for at kunne betegnes som værende udtryk for fraktur (Fig. 3). En beskrivelse bør indeholde oplysninger om såvel frakturantal, lokalisation og type som den procentuelle højdereduktion. Herigennem kan der ikke alene opnås en større diagnostisk præcision, men også bedre mulighed for at vurdere progression i en spinal osteoporoseudvikling.

#### Biokemiske undersøgelser

Til støtte for den kliniske undersøgelse kan en række biokemiske

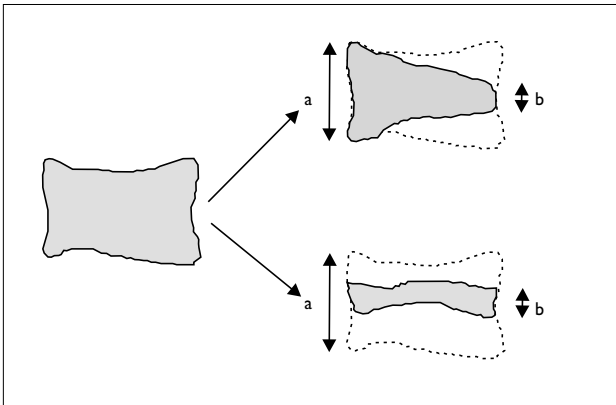


Fig. 3. Et sammenfald i en ryghvirvel skal være mere end 20% ( $b/a < 0,8$ ) for at regnes for en fraktur. I nederste tilfælde må højden  $a$  estimeres ud fra nabohvirvler.

miske analyser give et fingerpeg om evt. sekundær osteoporose samt beskrive calciumregulationen.

Bestemmelse af S-PTH bør anvendes sammen med S-calcium, idet dette giver en enkelt funktionsdiagnostik, hvad angår calciumregulationen. Det er ikke generelt påkrævet at foretage serummåling af D-vitaminer, medmindre der findes andre holdepunkter for forstyrrelser i calcium-PTH-aksen. Findes der normale forhold her, vil der oftest også findes normale D-vitamin-niveauer.

Foretages bestemmelse af D-vitamin-status, bør det først og fremmest være i form af S-25-OH-vit-D<sub>2</sub>+D<sub>3</sub>, da dette mål udtrykker depotstørrelse for D-vitamin. Der er sjældent behov for at måle S-1,25-(OH)<sub>2</sub>-vit-D<sub>2</sub>+D<sub>3</sub> – med mindre der foreligger tegn på nyreinsufficiens.

Den hyppigste årsag til hypokalcaemi er i øvrigt hypoalbuminæmi, såfremt der anvendes bestemmelse af S-totalcalcium. Benyt derfor enten albumin-korrigeret analyse eller ioniseret calcium.

#### Biokemiske markører for knogleomsætning (Tabel 3 og 4)

Såvel knogleresorption som -formation kan vurderes ved hjælp af forskellige biokemiske markører, som afspejler enten resorption, formation eller balancen mellem disse. De fleste markører for knogleformation udgøres af forskellige syntese produkter, som stammer fra osteoblast-aktivitet, hvorimod de fleste markører for resorption er nedbrydningsprodukter fra knoglevævs kollagenkomponenter.

Under deres passage fra enten osteoblaster eller netop nedbrudt knoglevæv vil disse proteiner, peptider eller aminosyrer befinde sig forbigående i serum og herefter enten elimineres renalt eller enzymatisk. Derfor kan de forskellige markører enten måles i serum eller i urin. I begge tilfælde vil en række kinetiske forhold påvirke de målte koncentrationer, hvorfor disse kun vil afspejle hastighed for henholdsvis knogleformation og -resorption, når en række kinetiske forudsætninger er opfyldt.

Der foreligger adskillige tværsnitsundersøgelser, som demonstrerer, at de enkelte markører udviser karakteristiske ændringer i forbindelse med menopause eller ovariektomi. Ligeledes kan der i longitudinelle undersøgelser påvises stigning, når menopausen passerer, samt reduktion, når der in-

stitueres hormonsubstitution eller anden antiresorptiv behandling.

Det er derfor en nærliggende tanke, at disse mål også kan anvendes til, hos det enkelte individ, at fastlægge mineraltabshastigheden. Men dette har hidtil været vanskeliggjort af en for stor usikkerhed ved rubricering af det enkelte individ. Dette kan forklares af en høj metodevariation samt stor interindividuel variation (>100%) sammenlignet med de ændringer i knogleomsætning, som indtræder i forbindelse med menopause og hormonsubstitution. Endvidere har de hidtil anvendte markører været karakteriseret af en stor intraindividuel variation (døgnvariation samt dag til dag-variation). Præcisionen (CV%) er typisk 10-20%, for enkelte op mod 50%.

For enkelte af de nyere markører er metodevariationen reduceret, og det er muligt, at dette vil bedre mulighederne for vurdering af mineraltabshastighed hos enkeltindivider.

På baggrund af disse metodemæssige problemer bør biokemiske markører indtil videre fortrinsvis anvendes til at identificere individer med særlig høj knogleomsætning, ligesom de kan benyttes til kvantificering og behandlingskontrol af andre calciummetaboliske forstyrrelser, som fx osteomalaci og mb. Paget.

Tabel 3. Biokemiske analyser ved udredning af osteoporosepatienter.

Analyse	Formål
B-Hgb, B-leukocytal, B-trombocytal, SR	malignitetsmistanke?
S-elektrolytter	binyre/nyrelidelse?
S-creatinin	nyrelidelse?
S-kalcium og S-PTH	hyper- eller hypoparathyreoidisme
S-basisk fosfatase	øget knogleomsætning/leverlidelse?
S-ALAT	leverlidelse?
S-TSH	thyreoideasygdom?
S-østradiol	hypogonadisme?
S-FSH	menopausestatus?
S-testosteron hos mænd	hypogonadisme?

Tabel 4. Eksempler på biokemiske analyser, som afspejler knogleomsætning.

Mål for knogleresorption
<i>Urin</i>
hydroxyprolin-udskillelse (U-OHPr)
cross-links (U-Pyr og U-Dpyr)
kollagen type 1 C-telopeptid (CTX)
kollagen type 1 N-telopeptid (NTX)
<i>Serum</i>
cross-links (S-Pyr og S-Dpyr)
kollagen type 1 C-telopeptid (S-CTX)
sur fosfatase
Mål for knogleformation
<i>Serum</i>
alkalisk fosfatase (S-AF) total
alkalisk fosfatase (S-AF), skeletal
osteocalcin (S-OC=S-BGP)
prokollagen type 1 (PICP)

### Måling af knoglemasse

Måling af knoglemassen har en central plads i de diagnostiske tiltag og giver oplysning om knoglernes brudstyrke, som dog også er afhængig af knoglevævet elasticitet og tredimensionale struktur.

En lang række undersøgelser har vist en stærk relation mellem knoglemineralindhold og risiko for fraktur. Der foretages måling af knoglemineralmasse i gram (*bone mineral content*) og knoglemineraltæthed i  $g/cm^2$  (*bone mineral density*).

Ved måling af knoglemassen kan anvendes forskellige scanningsmetoder. Metoderne har alle en god præcision, hvilket er vigtigt, da ændringerne med tiden er relativt små, såvel det spontane postmenopausale og senile fald som evt. stigninger under et behandlingsforløb. De først udviklede scannere var baseret på måling af stråling fra radioaktive isotoper. Jo større dæmpning strålen fik ved passage gennem knoglen jo større knoglemasse. Moderne scannere er baseret på stråling fra én eller to røntgenkilder.

#### Single photon- og røntgen-absorptiometri (SPA/SXA)

Præcisionsfejl: 1-2%. Akkuratessesfejl: 4-6%. Stråledosis:  $<1 \mu Sv$ . Ved SPA anvendes stråling fra iod-125, og målestedet (distale underarm) skal nedsænkes i vand. Ved SXA er nedsænkning i vand ikke nødvendig. SPA anses i dag for foreløbet. Begge metoder har høj præcision og god rigtighed, men måleresultatet er ikke overbevisende repræsentativt for andre regioner. Endvidere har metoderne vist sig mindre effektive ved monitorering af behandling, specielt med bisfosfonater. Nyere udstyr med mulighed for måling på flere regioner af det perifere skelet synes at udgøre en forbedring.

#### Dual photon og røntgen absorptiometri (DPA/DXA)

Præcisionsfejl: 1-2%. Akkuratessesfejl: 4-10%. Stråledosis:  $1 \mu Sv$ . Ved DPA anvendes gadolinium-153 som strålingskilde. Ved DXA anvendes røntgenstråling med to energiniveauer, fx 44 og 100 keV, som dæmpes forskelligt i knogle-, fedt- og muskelvæv. Ved hjælp af disse scannere kan man måle såvel massen som tætheden af knoglemineral regionalt samt i det totale skelet. Ved anvendelse af helkropsscannere foretages som udgangspunkt måling på lumbalcolumna (AP-projektion) og collum femoris. I varierende grad udføres der også måling på distale underarm afhængig af særlige problemstillinger eller begrænsninger i apparatur. DXA anvendes i dag som guldstandard med mere end 30 scannere i Danmark, de fleste erhvervet via private fonde til forskningsformål.

#### Kvantitativ CT (QCT)

Præcisionsfejl: 2-4%. Akkuratessesfejl: 4-8%. Stråledosis:  $50 \mu Sv$ . Ved QCT kan der foretages selektiv måling af BMD i trabekulært knoglevæv uafhængigt af det omgivende kortikale knoglevæv. Der er mulighed for at foretage målinger i alle anatomiske regioner, og på specielt apparatur kan foretages selektive målinger af det perifere skelet. Den høje stråledosis begrænser anvendelsen af metoden specielt ved behov for gentagne målinger, men stråledosis kan på nyere scannere reduceres ved anvendelse af spiral-CT. QCT anvendes

i Danmark ikke rutinemæssigt til undersøgelse af patienter for osteoporose, men anvendes flere steder i landet i forskningen.

#### Kvantitativ ultralydsscanning (UL)

Der foretages måling af *Broadband Ultrasound Attenuation* (BUA) og *Speed Of Sound* (SOS), som begge indgår i beregningen af begrebet *stiffness*. Præcisionsfejl: 1-4%. Akkuratessesfejl: ukendt. Stråledosis: 0. Kvantitativ UL-måling er baseret på en sammenhæng mellem knoglemasse og UL-bølgerne frekvens, svækkelse og hastighed. Lav knoglemasse giver lavere BUA og SOS. Idégrundlaget omfatter en opfattelse af at man kan medbestemme knoglevævet elasticke egenskaber. Metoden har været anvendt i mere end ti år og har en rimelig negativ prædiktiv værdi sammenholdt med DXA-målinger. Derimod er den positive prædiktive værdi lav, og metoden kan ikke anbefales som erstatning for DXA-måling af ryg og hofter.

#### Digital røntgen radiogrammetri (DXR)

Ved måling på hånd og underarm kan opnås et BMD-estimat med høj korttidspræcision ( $CV=0,61\%$ ). Akkuratessesfejl: ukendt. Stråledosis:  $1 \mu Sv$ . Radiogrammetri med udmåling af kortikal tykkelse i metakarpalknogler har været kendt i mere end 40 år. Moderne computerteknologi har muliggjort, at metoden nu har kunnet videreudvikles og suppleres med anvendelse af matematisk billedanalyse på digitaliserede røntgenoptagelser (teksturanalyse). Således giver metoden også oplysninger om knoglestruktur, som fx kortikal porositet. Metoden muliggør undersøgelse, blot et røntgenbillede af hånd og distale del af underarm foreligger, og kan endvidere anvendes til undersøgelse af gamle røntgenoptagelser, idet der ikke kræves medfotografering af eksponeringsstandard. Ved måling på hånd og underarm findes en høj korrelation til BMD bestemt ved DXA-scanning ( $r=0,90$ ). Metoden rummer potentielt mulighed for at få kvalitative oplysninger om knoglestruktur, men dens placering i diagnostikken er endnu ikke afklaret.

#### Valg af målestet

Tab af knoglemineral er ikke homogent, og normale forhold i én region kan ikke udelukke lavt knoglemineralindhold i en anden region. Betydningen heraf for vurdering af den samlede frakturrisiko vægtes noget forskelligt i den videnskabelige debat, men der tegner sig et klart billede af, at scanning af specifikke regioner eller optimalt en kombination af flere scannede regioner byder på signifikant og betydende større diagnostisk sikkerhed (Tabel 5).

Tabshastigheden af knoglemassen forløber forskelligt i de sædvanligt målte regioner, navnlig i forbindelse med det accelererede knogletab i starten af menopause, mens forløbet senere i livet synes mere homogent (Tabel 6). Det er derfor ikke overraskende, at man finder god prædiktiv værdi af enhver regional scanning ved undersøgelse af ældre mennesker med en betydelig grad af osteoporose. På samme vis findes en god overensstemmelse hos yngre raske uden osteoporose. Det er derimod af klinisk interesse at optimere den prædiktive værdi af scanning hos peri- og postmenopausale

kvinder samt mænd i samme aldersgruppe (50-70 år), for hvem forebyggende behandling synes åbenlyst påkrævet.

DXA af columna og hofteregion anbefales fortsat som guldstandard, og tilgang til denne teknik anbefales etableret landsdækkende. Hos ældre kan måling af knoglemassen i columna være behæftet med en række fejlkilder. Degenerative ryglidelser, spondylartrose, osteofytdannelser samt skoliose giver, ligesom calcifikationer i aorta og i øvrigt tidligere vertebrale frakturer, anledning til kondensering og dermed falsk forhøjet BMD. Hos disse patienter bør der optimalt foreligge røntgenundersøgelse af columna samt lægges større vægt på hoftemålingen.

#### Hvordan tolkes resultater?

I Danmark anvendes DXA-scannere af tre forskellige fabrikater. Hologig Inc. og Norland Scientific Instruments anvender næsten den samme kalibreringsstandard, der afviger ca. 10% fra den standard, Lunar Inc. anvender. Alle tre fabrikater opgiver hver sit referencegrundlag, hvorfor de relative værdier (T-score, Z-score og % afvigelse) ikke umiddelbart kan sammenlignes på tværs af fabrikater. Der er dog nu etableret mulighed for at sammenligne resultater direkte gennem den beregnede sBMD (standard-BMD), en beregnet BMD der gør resultaterne fra alle tre fabrikater sammenlignelige. Der savnes fortsat en fælles dansk referencepopulation, som kunne gøre det muligt at sammenligne patientdata uafhængigt af apparaturets fabrikat.

#### T-score eller Z-score? (Fig. 1 og 4)

Som anført i det indledende afsnit om definitioner i relation til osteoporose, har T-score  $\leq 2,5$  SD siden 1994 været anbefalet af WHO som diagnostisk kriterium, men ikke nødvendigvis som behandlingsgrænse. Dette er rationelt, idet frakturrisiko stiger eksponentielt med faldende BMD, og en eventuel behandling dermed allokeres til dem, som har den

Tabel 5. Relativ risiko for fraktur ved knoglemasse 1 SD under alderskorrigeret middelværdi (Marshall 1996).

	Colles' fraktur	Hofterøer femurfraktur	Columna-fraktur	Alle frakturer
Armscan	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (1,4-2,2)	1,7 (1,4-2,1)	1,4 (1,3-1,6)
Hoftescan	1,4 (1,4-1,6)	2,6 (2,0-3,5)	1,8 (1,1-2,7)	1,6 (1,4-1,8)
Columna-scan (AP)	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-2,2)	2,3 (1,9-2,8)	1,5 (1,4-1,7)
Calcaneus UL		2,2 (1,8-2,7)	1,8 (1,5-2,2)	1,5 (1,3-1,8)

Tabel 6. Den procentvise forskel i knoglemassen hos raske og osteoporotiske kvinder afhænger af anatomisk region og alder (Mautalen 1990).

Alder (år)	Radius (%)	Columna (%)	Femur (%)
50-59	-9	-25	-33
60-69	-16	-19	-23
70-79	-21	-20	-24

største frakturrisiko. Der er imidlertid en række forhold, som vanskeliggør denne anvendelse. Først og fremmest er der ikke enighed om, hvilket materiale og hvilken scanner-type den bagvedliggende beregning af *peak bone mass* og standarddeviation for normale skal beregnes på baggrund af. Derfor kan T-score veksle betydeligt fra scanner til scanner. Endvidere indebærer T-score, at mere end 50% af alle kvinder over 70 år og omkring 70% af alle kvinder over 80 år rubriceres som havende osteoporose.

Idet det formodes, at kvinder, som kort efter menopause ligger lavt i knoglemineralindhold, senere vil have høj risiko for udvikling af osteoporotiske frakturer, vil det være hensigtsmæssigt at behandle disse på trods af, at mange ikke falder under den definitoriske T-score-grænse. Det er derfor

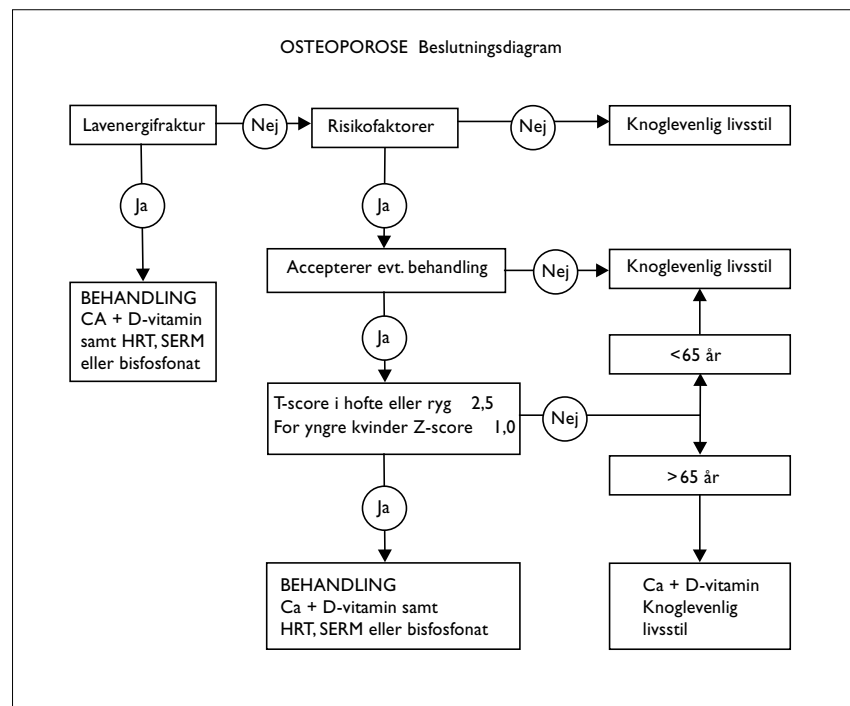


Fig. 4. Forslag til behandling af postmenopausale kvinder, som ønsker undersøgelse for knogleskørhed, baseret på WHO's definition. For yngre, postmenopausale kvinder anbefales dog at overveje medikamentel behandling ved Z-score  $\leq 1,0$  (se afsnit om T- og Z-score).

vigtigt at gøre sig klart, at der godt kan være behandlingsindikation, uden at T-score-kriteriet er opfyldt.

Dette har været baggrunden for, at Lægemedelstyrelsen i sine tilskudskriterier for osteoporosebehandling også anvender Z-score, som muliggør en højere grad af (tilskudsberettiget) intervention hos de yngre postmenopausale kvinder. De diagnostiske kriterier og interventionsgrænser er for tiden under debat, og internationalt stiles der inden for en kortere årrække mod en beregning af absolut risiko for fraktur hos det enkelte individ, hvor resultatet af en knoglemineralmåling kombineres med kliniske risikofaktorer.

#### Identifikation af patienter med øget risiko for frakturer

Indikationerne for osteodensitometri omfatter personer med klinisk mistanke om osteoporose, hvor diagnosen ikke allerede findes givet ved anamnese om lavenergifrakturet i columna eller proximale femur. Personer med dokumenteret osteoporose i form af relevant anamnese i forbindelse med radiologisk påviste vertebrale frakturer kan ikke opnå yderligere diagnostisk sikkerhed ved knoglemineralscanning. Imidlertid findes det hensigtsmæssigt at tilbyde alle personer med lavenergifrakturet at få foretaget knoglemineralscanning for at kunne klassificere sygdommen med hensyn til sværhedsgrad. Der kan forud for medikamentel behandling også være indikation for kvantitativ vurdering af knoglemassen, for at evt. terapi svigt kan erkendes ved senere fornyet undersøgelse.

Resultatet af knogledensitometri skal indgå som en risikofaktor og bedømmes sammen med andre prædisponerende forhold, fx arvelig disposition og ikke mindst risikoen for at falde og pådrage sig brud.

Lægemedelstyrelsen angiver indikation for knoglemineralmåling hos personer med risikofaktorer som nævnt i Tabel 7, men der er *ikke* indikation for generel populationsbaseret screening.

Man opnår ikke større diagnostisk værdi ved flere umiddelbart gentagne scanninger. Som anført kan en senere opfølgende undersøgelse være med til at identificere evt. tilfælde af terapi svigt. Desuden kan fornyet scanning have en betydelig pædagogisk værdi, som gør det muligt for patienten i større grad at følge resultatet af behandlingen. Ved fornyet henvisning af patienten til scanning bør man iagttage betydningen af den, om end beskedne, usikkerhed, der findes ved målingerne. Det rette tidspunkt for en fornyet scanning vil kunne findes ved en afvejning af den forventede ændring i knoglemassen og den aktuelle variationskoefficient for målingerne. Den mindste signifikante ændring hos det enkelte individ er givet ved formlen:  $2\sqrt{2} \times CV\%$ . Med en variationskoefficient på blot 2% vil mindste, signifikante ændring hos den enkelte patient altså blive 5,6%, hvorfor fornyet scanning må afvente en ændring i knoglemassen på mindst dette niveau. Som hovedregel vil fornyet scanning ikke skulle finde sted hyppigere end hvert 2. år.

#### Relativ risiko, absolut risiko samt »numbers needed to treat«

Gennem de senere år er det blevet mere og mere almindeligt at sammenligne den rapporterede effekt af behandling i store kontrollerede, kliniske undersøgelser ved hjælp af re-

Tabel 7. Risikofaktorer, som ifølge Lægemedelstyrelsen taler for måling af knoglemineralindhold.

---

Arvelig disposition for osteoporose i lige linje
Lav kropsvægt (BMI <19)
Tidligere lavenergifrakturet
Abnormt tidlig menopause (før 45 år)
Systemisk glukokortikoidbehandling (>7,5 mg i >6 mdr.)
Sygdomme associeret med osteoporose
Anorexia nervosa
Malabsorption
Svær primær hyperparatyroidisme
Langvarig hypertyroidisme
Organtransplantation
Kronisk nyreinsufficiens
Langvarig immobilisation
Mb. Cushing
Mastocytose
Osteogenesis imperfecta
Reumatoid artrit
Myelomatose

---

lativ risiko (RR), absolut risiko (AR) og *numbers needed to treat* (NNT). Relativ risiko udtrykker et forhold mellem hyppigheden af hændelser, fx osteoporotiske knoglebrud, i den behandlede og den ubehandlede gruppe. En RR på 0,5 ses således, hvis risikoen for fraktur i behandlingsgruppen er halvt så stor som i den ubehandlede gruppe. En RR på 0,5 kan opstå på mange måder og kunne fx udtrykke en forskel i hyppighed af frakturer mellem ubehandlede og behandlede på henholdsvis 80% og 40%, men kunne også udtrykke en forskel på henholdsvis 4% og 2%. Der tages således ikke hensyn til AR, hvilket naturligvis er utilfredsstillende. AR i den ubehandlede gruppe bør ideelt udtrykke hyppigheden af frakturer i den befolkningsgruppe, man ønsker at behandle, men selv i veltilrettelagte kliniske undersøgelser er dette ofte ikke tilfældet.

Begrebet »numbers needed to treat« refererer til det antal personer, det er nødvendigt at behandle for at undgå, at én patient får fraktur. Antallet beregnes som den reciprokke værdi af den absolutte risikoreduktion. Hvis hyppigheden af fraktur nedsættes fra 80% til 40%, vil NNT være 2,5, hvorimod NNT vil være 50, såfremt hyppigheden af fraktur nedsættes fra 4% til 2%.

Forudsætningerne for at kunne sammenligne behandlingsresultater på denne måde omfatter, at design, tidsforløb og definitioner af de målte parametre i undersøgelserne er ens, at aldersfordeling og tilgrundliggende morbiditet er direkte sammenlignelige, og at såvel positive som negative effekter af en given behandling medinddrages i den samlede konklusion. Da dette ikke er tilfældet for de behandlingsstrategier, der omtales i det følgende, findes der i øjeblikket ikke et videnskabeligt grundlag for at udregne eller sammenligne NNT.

#### Forebyggelse og behandling

De forskellige muligheder for forebyggelse af osteoporose er væsentlig bedre end behandlingsmulighederne. Derfor

bør der satses på profylakse, hvor det er muligt. Det er vigtigt at gøre sig klart, hvilke muligheder for forebyggelse der rådes over, og hvordan de bør prioriteres. Der skelnes principielt mellem primær, sekundær og tertiær profylakse.

Ved primær profylakse forstås den generelle sundheds-pædagogiske indsats, som kan nedsætte risikoen for udvikling af osteoporose, fx ved at sikre den højest mulige opsparring af kalk i knoglerne i barndom og tidlig voksenalder.

Sekundær profylakse omhandler håndteringen af individer med øget risiko for osteoporoseudvikling, men endnu uden symptomer på osteoporose, dvs. uden lavenergifrakture. Typisk drejer det sig om kvinder i årene efter menopause, som har fået konstateret lavt knoglemineralindhold.

Tertiær profylakse retter sig mod individer med manifest osteoporose og handler således om begrænsningen af sygdommens videre udvikling og dermed reduktion i antal af nye frakturer med øgede smerter og invaliditet til følge.

De forskellige tiltag, ændringer af livsstil og/eller medicinsk behandling, vægtes forskelligt i de tre nævnte forebyggelseskategorier, som det fremgår af nedenstående afsnit.

### Primær profylakse

#### Calcium

Calcium har ikke kun betydning for knoglevævet, men indgår også som regulator af den cellulære aktivitet. Selv om indtagelsen af calcium er sufficient, kan calciumbalancen være negativ, dels pga. øget tab via nyrer, dels pga. nedsat optagelse i mave-tarm-kanalen. For postmenopausale kvinder er den normale calciumabsorption 20-30% af indtaget calcium.

Rekommandationer for calciumindtagelse varierer fra land til land. De nordiske næringsstofs anbefalinger (NNA) er minimumsanbefalinger og er væsentligt lavere end de amerikanske anbefalinger fra National Institutes of Health (NIH), der angiver optimal indtagelse for knoglesundhed. De forskellige anbefalinger for daglig calciumindtagelse er anført i **Tabel 8**.

#### Børn og teenagere

Resultater fra såvel observationsstudier som placebokontrollerede undersøgelser tyder på, at en øget calciumindtagelse i barnealderen kan øge knoglemineralindholdet, især i columna. Tilsyneladende er den største effekt til stede før pubertetens indtræden. De fleste studier er korttidsstudier og flere af dem er behæftet med metodologiske problemer, der gør det svært at tolke, hvorvidt en evt. øgning af *peak bone mass* bibeholdes og får betydning for forekomsten af frakturer senere i livet.

#### Kvinder før menopause

I balancestudier er beregnet, at en indtagelse på 600 mg calcium per dag fører til nettobalance. Der er i flere studier påvist en positiv sammenhæng mellem calciumindtagelse og BMC, men andre studier har ikke kunnet bekræfte denne sammenhæng. I et hollandsk interventionsstudie fandt man, at calciumtilskud på mellem 1.000 og 2.000 mg per dag helt kunne forhindre knogletab blandt perimenopausale kvinder.

#### Kvinder efter menopause

Det er omdiskuteret, hvorvidt kvinder lige efter overgangsalderen har glæde af en høj calciumindtagelse. De fleste undersøgelser tyder på, at calciumindtagelse over 1.000-1.500 mg per døgn ikke har nogen særlig effekt på det store knogletab lige efter overgangsalderen.

#### Ældre kvinder og mænd

Calciumabsorptionen er nedsat og vitamin D-omsætningen ændret med alderen. Dette medfører et øget behov for indtagelse af calcium og vitamin D hos ældre for at opretholde calciumbalancen. Der foreligger prospektive studier med både mænd og kvinder, der har vist, at øget calciumindtagelse giver et øget knoglemineralindhold. De fleste studier er foretaget med ældre kvinder, og to studier har vist, at der samtidig er en reduktion i antallet af frakturer. I et stort, randomiseret, fransk studie, har tre års behandling med calcium (kombineret med vitamin D) vist en reduktion i antallet af collum femoris-frakturer. Det er usikkert, hvor meget hver af de aktive substanser har bidraget til den positive effekt på frakturforekomsten. Der foreligger ikke i samme grad undersøgelser af de patofysiologiske mekanismer for udvikling af osteoporose hos mænd som hos kvinder, derfor er mange anbefalinger vedrørende behandling af mandlig osteoporose baseret på en rimelig antagelse af, at mange af mekanismerne bag udvikling af senil osteoporose er de samme hos begge køn. Mekanismerne bag virkningen af calcium og vitamin D er formentlig en nedsættelse af knogleomsætningen, men en direkte indflydelse af vitamin D på musklerne er sandsynliggjort.

#### Calciumtilskud

Den naturlige måde at få calcium på er gennem kosten. Den naturlige calciumkilde i Danmark er mælk og mælkepro-

Tabel 8. Nordiske (NNA) og amerikanske (NIH) rekommandationer for calciumindtagelse.

	Nordiske rekommandationer (NNA 1996)		Amerikanske rekommandationer (NIH Consensus Panel 1994)	
	alder/køn	mg/dag	alder/køn	mg/dag
Børn	0-6 mdr.	360	0-6 mdr.	400
	6-12 mdr.	540	6-12 mdr.	800
	1-6 år	600	1-5 år	800
	7-10 år	700	6-10 år	800-1.200
Voksne mænd	11-20 år	900	11-24 år	1.200-1.500
	20-75 år	800	25-55 år	1000
	>75 år	800	>55 år	1.500
Voksne kvinder	11-20 år	900	11-24 år	1.200-1.500
	20-75 år	800	24-55 år	1000
			>50 post-menop.+HRT*	1.000
			>50 post-menop. -HRT	1.500
	>75 år	800	>65 år	1.500
	gravide	900	gravide og ammende	1.200-1.500
	ammende	1.200		

\* HRT=hormone replacement therapy.

dukter. Calciumabsorptionen falder med alderen, og efter 60-års alderen drikker 30-40% af danskerne ikke mælk. Det er derfor specielt i denne aldersgruppe et problem at få dækket det daglige calciumbehov, og det kan være nødvendigt at give et tilskud af calcium i form af tabletter. Der findes mange forskellige calciumpræparater på det danske marked, og man kan generelt anbefale, at patienterne får det billigste calciumprodukt, hvor biotilgængeligheden er dokumenteret. Generelt vil man endvidere anbefale, at calciumtilskud, især hos ældre, ledsages af vitamin D.

#### *Vitamin D*

Vitamin D dannes i huden ved solens ultraviolette bestråling eller indtages gennem kosten. Vitamin D er sammen med parathyroideahormon (PTH) de væsentligste regulatorer af calciumstofskiftet. I Danmark er indtagelsen af vitamin D gennem kosten lav (mindre end 50% af NNA's minimumsrekommendationer). Uden solens ultraviolette bestråling er det derfor vanskeligt at opretholde normalt vitamin D-niveau. Vitamin D er nødvendigt for en normal knoglemineralisering, regulerer den gastrointestinale optagelse af calcium og er medvirkende til en normal muskelfunktion. Nedsat indhold af vitamin D medfører hos børn og unge i vækst rickets, mens voksne får osteomalaci. Tilstrækkelig vitamin D indtagelse indgår i den generelle profylakse mod knoglesygdom hos børn og unge i vækst og udsatte grupper som visse indvandrergrupper og ældre. Hos nyfødte og brysternærede børn er vitamin D-status afhængig af moderens status, hvilket især er et problem blandt indvandrere, hvor vitamin D-mangel er hyppigt forekommende. I Danmark får de fleste nyfødte vitamin D-tilskud, og det er derfor sjældent, at man finder småbørn med rickets. Der anbefales 400 IE/døgn (10 µg) fra 4-måneders- til 3-års-alderen. Gravide og ammende anbefales samme dosis. Hos raske større børn er der tilsyneladende kun få problemer med kostbettinget vitamin D-mangel, men dette er ikke velundersøgt. Generelt anbefales et indtag på 200 IE/døgn (5 µg). Hos raske voksne er der kun få problemer som følge af kostbettinget vitamin D-mangel. Hos ældre er der derimod som nævnt behov for en større indtagelse af vitamin D. Specielt udsatte er personer på institution og andre personer, der må opholde sig permanent inden døre. I flere undersøgelser er påvist reduktion i frakturforekomst ved et tilskud af calcium samt 500-800 IE vitamin D hos såvel osteoporotiske som personer med et for alderen normalt mineralindhold. Til personer ældre end 65 år anbefales 800 IE vitamin D dagligt. Kan vitamin D-behovet ikke dækkes gennem kost og soleksposition, kan daglig indtagelse af 800 IE vitamin D opnås ved en kombination af calciumtilskud med vitamin D samt en multivitamin-tablet. Den toksiske dosis af vitamin D er ukendt, men daglig indtagelse under 2.000 enheder synes ikke at give bivirkninger.

#### *Fysisk aktivitet*

Fysisk aktivitet er vigtig hele livet igennem. Den vigtigste effekt af en aktiv livsstil med henblik på at forhindre osteoporotiske frakturer er nok en øget muskelstyrke og -koordination. Lang tids sengeleje og ringe fysisk aktivitet i øvrigt er

risikofaktorer for udvikling af osteoporose. I den anden ende af spektret kan intensiv fysisk træning hos kvinder (fx langdistanceløbere og balletdansere) føre til hypogonadisme og deraf følgende nedsat knoglemasse. Tværsnitsstudier viser dog generelt, at idrætsudøvere har ca. 10% højere knoglemineralindhold end inaktive kontrolpersoner. I randomiserede og kontrollerede undersøgelser kan man se en øgning i knoglemineralindhold på 1-5% på to år, men compliance over længere tid er vanskelig at fastholde, og det er ikke vist at den positive effekt holder på lang sigt. Kliniske studier har vist, at styrketræning, boldspil, inklusive hop og bevægelser med hurtige retningsændringer, kan medføre øget knoglemineralindhold.

#### *Tobaksrygning*

Tobaksrygning øger risikoen for osteoporose. Der er forskellige mulige årsager til dette. Dels har rygere en tidligere menopause end ikkerygere, dels er rygere tyndere end ikkerygere, og endelig har rygere en øget omsætning af østradiol. Rygere har ligeledes ofte et lavere fysisk aktivitetsniveau end ikkerygere. Det er dog ikke alle undersøgelser, som kan påvise sammenhæng mellem rygning og osteoporose.

#### *Alkohol*

Alkoholindtagelse inden for Sundhedsstyrelsens anbefalede grænser (14/21 genstande per uge for kvinder og mænd) har ikke skadelig indvirkning på knoglemineralforhold og giver ikke øget risiko for fraktur. Derimod er alkoholmisbrug en risikofaktor for udvikling af osteoporose, specielt hos mænd. Årsagen hertil er formentlig en forringet kost, nedsat testosteronproduktion samt en øget risiko for fald i forbindelse med alkoholmisbrug.

#### *Fald som risikofaktor*

De foreliggende interventionsstudier kan deles i to hovedgrupper: træningsstudier og studier, der omfatter ændringer i hjemmet med en række modifikationer. Ingen af interventionsstudierne har vist en signifikant reduktion i antallet af skader og frakturer, dog er der en tendens til reduktion i antallet af fald.

Balanceøvelser kan hjælpe ældre, raske personer, og intervention over for risikoforhold kan rettes mod ældre i eget hjem.

#### **Sekundær profylakse**

Sekundær profylakse tager sigte på at mindske risikoen for senere fraktur hos personer med øget risiko for osteoporose. Udvalget af patienter til sekundær og tertiær profylakse kan ske efter beslutningsdiagrammet vist i Fig. 4.

#### *Calcium og D-vitamin*

Calcium- og D-vitamin tilskud bør overvejes til alle kvinder med osteoporose. Effekten af calcium + D-vitamin på yngre kvinder og tidligt postmenopausale kvinder med normal calciumindtagelse er marginal, men ved meget lav habituel calciumindtagelse og alder over 65 år bør tilskud overvejes.

Et stort, fransk studie af 80-årige plejehjemspatienter på-

viste 40% reduktion i incidensen af hoftefrakturer efter 18-måneders behandling med 1 g calcium og 800 IE D-vitamin dagligt. Korrektion af calcium- og D-vitaminmangel vil også have stor effekt på muskelfunktionen. I hvor høj grad denne effekt spillede en rolle for de gunstige, franske resultater vides ikke. Effektiviteten af calcium- og vitamin D-tilskud hos ældre individer er siden blevet verificeret i flere andre studier, hvis blot der gives mere end 1 g calcium og 800 IE vitamin D.

#### *Hormonbehandling*

I Danmark anvendes fortrinsvis præparater baseret på østradiol, medens man i USA, Asien og visse europæiske lande traditionelt anvender konjugerede østrogener udvundet af urinen fra gravide hopper (equinoloner). 2 mg østradiol svarer til 0,625 mg konjugerede østrogener. Østrogener kan også gives transdermalt, fortrinsvis som plaster, men østrogenholdige cremer findes. Den ækvivalente dosis ved transdermal applikation er 0,05 mg/dag. I sjældne tilfælde har kvinden så udtalt hepatisk nedbrydning af peroralt indgivet hormon via første passage-metabolisme, at transdermal administration er den eneste mulighed. Den transdermale dosis kan reguleres via plasters størrelse.

I Danmark anvendes også det syntetiske steroid tibolon, der bindes til både østrogen-, androgen- og gestagenreceptorer, og som ikke fremkalder menstruationer. For nylig er en helt ny terapeutisk gruppe, SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulators*), blevet registreret til behandling af osteoporose. Raloxifen, som tilhører denne gruppe, beskytter mod knogletab og osteoporotiske frakturer og har også en gunstig kardiovaskulær profil. Endvidere er der påvist protektiv effekt over for brystkræft og en neutral virkning på endometriet.

#### *Østrogen/gestagensubstitution*

Bortfaldet af endogen østrogenproduktion forårsager et accelereret knogletab efter menopausen, idet det udløser en tilstand med øget knogleomsætning og øget knogleresorption. Substitution med østrogen korrigerer denne tilstand, idet knogleomsætning normaliseres, og resorptionsaktiviteten falder. Det er stadig uvist, i hvor høj grad denne effekt skyldes direkte interaktion med hormonreceptorer i osteoblaster og osteoklaster eller hæmmet produktion af osteoklast-stimulerende cytokiner i knoglemarven. Sammenlignet med ubehandlede kvinder i menopausen øges knoglemassen 4-6% inden for de første to år efter behandling med 2 mg østradiol, men stigninger helt op til 12% har været beskrevet. Ved langtidsbehandling med hormoner er der beskrevet kontinuerlige stigninger på helt op til 18%.

Behandlingseffekten er den samme, hvad enten hormonet gives peroralt eller som plaster. Kvinder med bevaret uterus bør behandles med kombineret østrogen/gestagen for at forebygge endometriecancer, medens hysterektomerede kvinder kan nøjes med østradiol alene. Det anbefales, at kvinder i de første år efter menopausens indtræden behandles med cyklisk østrogen/gestagen. Efter 2-3 år kan kvinden, hvis hun ønsker det, skifte til kontinuerlig østrogen/gestagen (*continuous combined treatment*), som hos de fleste kvin-

der vil medføre ophør af menstruationer. Effekten på knoglemassen af cyklisk og kontinuerlig hormonbehandling synes at være den samme.

Den optimale østradioldosis er 2 mg, men nyere studier har påvist, at man med en kontinuerlig østradioldosis på 1 mg kombineret med 0,5 mg gestagen (norethisteronacetat [NETA]) kan opnå stigninger i knoglemasse, som kun ligger 1% under den effekt, som ses med 2 mg østradiol + 1 mg NETA.

Så snart hormonbehandling ophører, indtræder der igen knogletab med samme hastighed som lige efter menopausen. Det er derfor vigtigt, at behandlingen er langvarig (mindst ti år) for at få tilstrækkelig knoglebeskyttelse.

#### *Effekter på osteoporotiske frakturer*

Talrige epidemiologiske studier har fundet, at hormonbehandling nedsætter risikoen for hoftefraktur med 25-50%. *Ettinger* sammenlignede knoglemassen og antallet af rygfrakturer hos langvarigt hormonbehandlede og ikke hormonbehandlede kvinder. Efter en behandlingsvarighed på 17,6 år havde de hormonbehandlede kvinder 54% større knoglemasse i ryggen og 50% færre frakturer. Indikationen for hormonbehandling bør altid ses i sammenhæng med østrogens effekter på hjerte/kar, hjerne og genitalia.

De hyppigste bivirkninger til hormonbehandling er brystspænding og blødningsforstyrrelser, men disse bivirkninger aftager over 3-4 mdr. hos de fleste. Signifikansen af den eneste alvorlige bivirkning til hormonbehandling, brystkræft, diskuteres stadig. I metaanalyser angives en øgning af relativ risiko til 1,3. Det svarer til 10-15 ekstra tilfælde af c. mammae per 1.000 kvinder i kontinuerlig hormonbehandling over en 15-års-periode. Kvinder med arvelig disposition for mammacancer har øget risiko og bør derfor stadig udvise forsigtighed. Tidligere mammacancer udgør en kontraindikation. Det må dog anføres, at østrogenbehandling af kvinder med tidligere verificeret mammacancer faktisk reducerer mortaliteten i samtlige studier publiceret indtil nu. Kvinder med tidligere dyb venetrombose bør også udvise forsigtighed, men den absolutte risiko er meget lav. Risiko for endometriecancer er ikke øget, når østrogen gives sammen med gestagen i perioder >10 dage per cyklus.

#### *Tibolon*

Tibolon er et stof med kombineret østrogen, gestagen og androgen effekt på knogle og andre hormanfølsomme væv. Stoffet gives i doser på 2,5 mg og øger knoglemassen med 2,3-3,5%. Der findes ingen data om fraktur hos patienter, som har været behandlet med tibolon. Stoffet fremkalder ikke menstruationer, men dets effekt på risikoen for endometriecancer og mammacancer er ikke kendt.

#### *»Selective estrogen receptor modulators«*

I øjeblikket testes nye præparater, såkaldte selektive østrogen receptor modulatorer (SERM) som profylakse og behandling mod osteoporose. Oprindeligt blev det klassiske antiøstrogen, tamoxifen, anvendt, men risikoen for endometriecancer viste sig at være øget. Blandt de SERM-præparater, som hidtil er testet, har kun raloxifen vist sig ikke at øge

cancerrisikoen. Det er håbet, at man med disse stoffer kan opnå samme beskyttelse af knogler og hjerte uden samtidig at øge risikoen for mammacancer, måske kan denne risiko mindskes. Raloxifen, det første SERM-præparat på markedet, er undersøgt i et stort, randomiseret multicenterstudie omfattende 7.705 kvinder. Kvinderne blev behandlet med enten 60 eller 120 mg raloxifen. Efter tre år øgedes knoglemassen i ryggen 2,6-2,7% over placebo og i hoften 2,1-2,4%, uden at der var signifikant forskel på de to doser. For kvinder uden rygsammenfald var den relative risikoreduktion for ny fraktur 50% for 60 mg og 40% for 120 mg (absolutte risikoreduktioner henholdsvis 2,2% og 1,7%). Der var ingen signifikant effekt på perifere frakturer (underarm, hofte).

#### *Bisfosfonater*

Bisfosfonater kan anvendes som profylakse mod postmenopausal knogletab hos kvinder, hvor hormonbehandling er kontraindiceret eller uønsket (se nedenfor). Der findes kun korttidsstudier over effekten af etidronat og alendronat på tidligt postmenopausale kvinder, og i disse studier har man påvist stigninger i BMD på 2-3%, altså signifikant mindre effekt, end det man har påvist efter hormonbehandling af samme aldersgruppe.

#### *Behandling af kortikosteroid-induceret osteoporose*

Patienter i behandling med prednisolon i doser >7,5 mg taber 4-6% af deres knoglemasse over en periode på to år. Behandling med calcium og D-vitamin og calcitonin kan stabilisere knoglemassen og forhindre dette knogletab. Hos alle patienter i langtidsbehandling (>6 mdr.) med prednisolondoser >7,5 mg bør der altid gives tilskud med calcium + D-vitamin (1 g + 800-1.000 IE calciferol). Hos patienter med tidligere fraktur eller en knoglemasse-Z-score <0 bør man endvidere overveje behandling med bisfosfonater eller østrogen/gestagen. Mænd bør behandles med testosteron, hvis der konstateres nedsat S-testosteron. Østrogen- og D-vitaminsubstitution øger knoglemassen med 4-5% hos patienter i langtidsbehandling med kortikosteroid.

Der er kun publiceret frakturdata for bisfosfonater. *Adachi et al* fandt, at etidronat mindskede frakturincidensen med 85% hos 32 postmenopausale kvinder i langtidsbehandling med kortikosteroider. I et 2-årigt, kontrolleret, klinisk studie omfattende 477 patienter fandt *Saag et al*, at alendronat øgede knoglemassen med 2,1-2,9%, men incidensen af vertebrale frakturer faldt ikke signifikant. Man fandt en frakturincidens på 2,3% mod 3,7% i placebogruppen (relativ risiko=0,6 (0,1-4,4)).

#### **Tertiær profylakse**

Tertiær profylakse tager sigte på at mindske risikoen for ny fraktur hos individer med påvist lavenergifraktur. De tre mest brugte regimina i øjeblikket er østrogen/gestagen, bisfosfonater og calcium + vitamin D. Raloxifen er netop introduceret som det fjerde alternativ i denne gruppe.

#### *Østrogen/gestagensubstitution*

Hormonbehandling er i de nordiske lande og de fleste andre lande valgt som førstevalgspræparat til behandling af osteo-

porose. Dette skyldes, at de positive effekter på knoglesystemet er parret med positive effekter på hjerte/kar, genitalia, hud, hjerne og tarm. Der er ikke nogen øvre aldersgrænse for iværksættelse af hormonbehandling, og hormonbehandling bør diskuteres med alle kvinder, hos hvem man har konstateret lavenergifraktur.

I det eneste randomiserede, prospektive frakturstudie med østrogen påviste *Lufkin et al* 50% reduktion i antallet af rygfrakturer hos kvinder med osteoporose med rygfrakturer efter 1 års behandling med transdermal østrogen kombineret med oralt gestagen.

Den mest velegnede behandling i denne aldersgruppe er en blødningsfri behandling. Mange ældre kvinder fravælger imidlertid tit hormonbehandling med traditionelle doser. De vil ikke menstruere igen, og nogle får udtalt brystspænding. I øjeblikket testes effekten af lavere hormondoser i denne patientgruppe. Det er vigtigt ved indledningen af hormonbehandling at oplyse kvinderne om, at de fleste bivirkninger svinder i løbet af en 6-månedersperiode.

#### *Bisfosfonater*

Bisfosfonater er simple molekyler opbygget over en pyrofosfatstruktur. Stofferne hæmmer osteoklastfunktionen bl.a. ved at øge osteoklastapoptose. Herved mindskes den respirative aktivitet og dermed nedbrydningen af knogle.

I Danmark er to præparater registreret til behandling af osteoporose: etidronat og alendronat. Etidronat gives i et cyklisk behandlingsregimen, hvor 400 mg dagligt gives over en periode på to uger hver tredje måned. Alendronat gives i en daglig dosering på 10 mg. Under hele forløbet gives calcium og D-vitaminskud. Bisfosfonater absorberes alle dårligt fra tarmen (<5%), og tilstedeværelsen af andre fødeemner mindsker absorptionen yderligere. Tabletterne skal derfor indtages om morgenen på tom mave med et stort glas vand, og der må ikke indtages andet i den næste halve time. Specielt må calciumtilskud, som oftest ordineres sammen med bisfosfonater, ikke gives sammen med tabletterne, da bisfosfonater netop karakteriseres ved deres høje affinitet til alle divalente kationer, herunder alle calciumsalte. Det er netop denne egenskab, som gør disse stoffer knoglespecifikke.

Stoffernes interaktion med mineraliseringsprocessen giver en teoretisk risiko for udvikling af osteomalaci, og man har også frygtet totalt stop for knogleremodellering. Ingen af disse bivirkninger er imidlertid konstateret, så længe de anbefalede terapeutiske doser anvendes.

Bivirkninger til bisfosfonatbehandling omfatter primært øvre dyspepsi og meget sjældent esophaguserosioner. Erosionerne opstår ved direkte virkning af retinerede tabletter på esophaguslimhinden. Alle patienter bør derfor informeres om at drikke et helt glas vand sammen med tabletterne, og for alendronat anbefaler producenten, at man forbliver oprejst efter tabletindtagelsen.

Etidronat øger knoglemassen i columna med 5% over baseline efter tre års behandling. To prospektive, randomiserede studier fra Danmark og USA med henholdsvis 66 og 429 kvinder viste 50% reduktion af vertebrale frakturer. Der foreligger endvidere data om effekten på knoglemassen efter syv

års behandling med etidronat, som viser en stigning på 7,6% over *baseline*.

Alendronat øger knoglemassen i ryggen med 8,8% og 5,9% i hoften efter tre års behandling. I et randomiseret, prospektivt studie omfattende 994 kvinder med lav knoglemasse fandt man en 48% reduktion i antallet af nye frakturer og signifikant mindre højdereduktion hos alendronatbehandlede kvinder. Dette er siden verificeret i yderligere et randomiseret, prospektivt studie. Hos kvinder med svær osteoporose (>2 vertebrale frakturer) var risikoreduktionen for nye rygfrakturer 87%.

I det store Fracture Intervention Trial (*Cummings et al*) undersøgte man effekten af alendronat på hoftefrakturer. Der kunne kun påvises signifikant reduktion af frakturer hos patienter med hofte-BMD-T-score  $\leq 2,5$ . Efter seponering af bisfosfonatbehandling sker der efter ca. to år et fald i knoglemasse analogt med det, som ses efter seponering af hormonbehandling.

#### SERM-præparater

*Ettinger et al* fandt i et stort, randomiseret, multicenterstudie, signifikant reduktion af frakturer hos raloxifenbehandlede kvinder behandlet med enten 60 eller 120 mg raloxifen. For kvinder med frakturer var reduktionen i forekomst af nye frakturer for de to doser henholdsvis 30% og 50% (absolutte risikoreduktioner henholdsvis 6,5% og 10,5 %).

#### Anabole regimer

Antiresorptive regimer (hormoner, bisfosfonater) giver kun begrænsede stigninger i knoglemasse, som ligger på 5-9% over en periode på tre år. Dog synes stigningen i knoglemasse at fortsætte over tid i langtidsstudier af hormonbehandling og bisfosfonater. Hos meget truede individer med ekstremt lav knoglemasse vil man imidlertid være interesseret i at øge knoglemassen hurtigere og mere markant, end det er muligt med antiresorptive regimina. Dette har ført til en intensiv forskning med henblik på udvikling af osteoblaststimulerende behandlinger, som skulle øge knoglemassen 30-40% over en 3-års-periode.

Fluorid var det første anabole regimen, som blev testet. Randomiserede studier har imidlertid ikke kunnet påvise signifikant effekt på frakturer af højdosis fluorid (50-60 mg). Nyere studier, hvor man har anvendt lavere doser (20-30 mg) af slow release-formuleringer af fluorid eller monofluorofosfat, har imidlertid beskrevet signifikant mindskning af frakturincidens efter 2-3-års-behandling. Disse modstridende resultater gør, at man i øjeblikket ikke kan anbefale fluoridbehandling anvendt i klinisk praksis.

Parathyreoideahormon (PTH) undersøges i øjeblikket intensivt som anabolt regime, til behandling af osteoporose. Hos hormonbehandlede kvinder øger PTH knoglemassen i ryggen med yderligere 13% og i hoften med yderligere 2,7%. I samme studie påviste man også en marginal signifikant mindskning af nye rygfrakturer hos kvinder behandlet med PTH.

Behandling med væksthormon (hGH) har også været foresøgt som behandling af osteoporose, men resultaterne har været skuffende. Fraset fluorid må alle hidtil kendte anabole

regimina gives parenteralt, men udvikling af forskellige penne-systemer har lettet administrationen af PTH og GH meget. Baseret på ovennævnte resultater synes PTH at være den mest lovende anabole agens, men bliver næppe tilgængeligt de første år (Tabel 9).

#### Tilskudsregler for osteoporosebehandling

Hormonpræparater er omfattet af de nye, graduerede tilskudsregler. Til behandling med bisfosfonat eller SERM ydes individuelt medicintilskud (49,8%) efter ansøgning til Lægemedelstyrelsen. Kriterierne for tildeling er enten tilstedeværelse af rygsammenfald, dokumenteret ved røntgenoptagelse, eller Z-score  $\leq 1,0$  ved knoglemineralmåling. For patienter i behandling med glukokortikoid (forventet prednisolondosis >7,5 mg i mere end 6 mdr.) kan der opnås tilskud ved Z-score <0. Der ydes ikke tilskud til calcium og D-vitamin.

#### Hoftebeskyttere

Hos plejehjemsbeboere reducerer eksterne hoftebeskyttere antallet af hoftebrud med 67%. Primær kompliance varierer i undersøgelser fra 53-63%, mens frekvensen af brud under fald varierer fra 24-74%. Hos hjemmeboende ældre har man imidlertid ikke kunnet påvise signifikante effekter på frakturincidens. Hoftebeskyttere er derfor en vigtig del af forebyggelsesprogrammet hos svagelige ældre med faldtendens og osteoporose.

#### Smertebehandling

Smertebehandlingen af patienter med osteoporose har kun i ringe udstrækning været genstand for videnskabelige undersøgelser og er derfor i høj grad empirisk. Smertebehandlingen af perifere frakturer volder sjældent problemer, men patienter med spinale kompressionsfrakturer underbehandles ofte.

De akutte smerter efter en kompressionsfraktur i columna varer ca. 2-6 uger. Initialt behandles med sengeleje og analgetika, herunder evt. kortvarig morfikabehandling. Patienten mobiliseres efter evne, idet der eventuelt anvendes intermitterende sengeleje, med hvileperioder af 1-2-timers varighed ved smerter. Mobilisering i bassin kan være en betydelig hjælp. Når patienten er mobiliseret, indledes aktiv optræning og instruktion evt. som holdundervisning.

Tabel 9. Dokumentation for effekt af de forskellige behandlinger.

Behandling	Effekt på knoglemineralindhold	Reduktion af frakturforekomst påvist ved:	
		observationelle studier	kontrollerede, kliniske undersøgelser
HRT .....	+++	+++	+
Raloxifen .....	+++		++
Tibolon .....	++		
Ethidronat .....	+++	+	++
Alendronat .....	+++		+++
Calcitonin .....	+++	+	+
Calcitriol .....	++		++
Vit. D + calcium .....	++	++	++
Fluorid .....	+++	+	+
PTH .....	+++		++

Patienter med flere kompressionsfrakturer i columna plages ofte af kroniske smerter på grund af abnorm belastning af led og muskler. Disse patienter kan ofte hjælpes med lettere analgetika (fx paracetamol, codein eller NSAID), men stærkere analgetika (opioider) kan være nødvendige.

### **Fysio- og ergoterapi**

Hos patienter indlagt på grund af smerter betinget af kompressionsfrakturer i columna er formålet med den fysioterapeutiske behandling dels smertelindring dels reetablering af patientens tidligere funktionsniveau. Endvidere søges patientens sygdomsindsigt øget. Endelig instrueres patienten i strategier til forebyggelse af nye brud.

Som smertelindring kan anvendes varme (fx ved bassintræning), transkutan nervestimulation (TNS) og hensigtsmæssige hvilestillinger. Effekten af denne behandling er dog empirisk og ikke dokumenteret i randomiserede undersøgelser.

Det overordnede princip for aflastning og frakturprofylakse er at undgå fleksion og rotation af columna. Patienterne instrueres i at komme ned i/ud af sengen og op af/ ned i en stol. Ved mobilisering anvendes evt. rollator, idet man skal være opmærksom på, at håndtering af et tungt gangstativ kan medføre fraktur. Patienterne instrueres i et øvelsesprogram, som de kan fortsætte hjemme. I programmet indgår isometriske øvelser for columna, aktiv stabilisering af lumbalcolumna for at undgå smerter, balancetræning, udspænding og holdningskorrektur. Bassintræning anvendes ofte, idet patienten her får gavn af vandets opdrift til mobilisering. Det tilstræbes, at patienterne får en daglig session i bassinet i 1-2 uger under indlæggelsen.

Formålet med den ergoterapeutiske behandling er at lære patienterne nye måder at klare daglige færdigheder på og derved mindske risikoen for nye frakturer. Aflastende hjælpemidler, fx stol, læsestativ, gribetang eller rygpude, kan ofte være nyttige i perioder med smerter. Rygskåneprincipperne søges integreret i de funktioner, patienten skal klare i det daglige. Patienterne afprøver evt. hjælpemidler, og ergoterapeuten er behjælpelig med at søge kommunen om de relevante hjælpemidler.

Hos patienter med osteoporose uden frakturer er formålet at lære hensigtsmæssig adfærd, så risiko for columnafrakturer mindskes. Der lægges specielt vægt på anvendelse af korrekt løfte/bæreteknik, men der angives intet løftemaksimum. Patienter med frakturer instrueres i smertehåndtering, gymnastikprogrammer, løfte/bæreteknik og endelig om, hvordan sport og fritid tilpasses sygdommen. Til denne patientgruppe anbefales et løftemaksimum på 3-5 kg.

I ergoterapien forklares principperne for at skåne ryggen ved daglige aktiviteter. Personlig hygiejne og påklædning gennemgås, fx hvordan man tager strømper på, vasker tæer og snører sko uden at bøje sig forover. Hver enkel aktivitet demonstreres, og der afprøves hjælpemidler som strømpepåtager, påklædningspind, tåvasker, lændepuder m.m. Stående, gående og siddende arbejdsstillinger analyseres og afprøves, og en praktisk afprøvning, fx i køkkenet, kan indgå i programmet.

### **Odontologi og osteoporose**

Osteoporose i kæben kan måles med speciel dual photon-scanner og forekommer hos 71% af normale ældre kvinder og hos 83% af kvinder med osteoporotiske frakturer. Jo lavere BMC i kæberne, og jo hurtigere tab af BMC forekommer i kæberne, jo hurtigere synes atrofi af den tandløse kæbekam at forløbe. Udtalt atrofi af den tandløse kæbekam ses fortrinsvis hos kvinder, er relateret til ansigtsmorfologi, og kvinder med osteoporotiske frakturer har størst risiko for at udvikle udtalt kæbekamsatrofi specielt i overkæben. Osteoporose synes således at give øget risiko for udtalt kæbekamsatrofi.

Kvinder med bevarede tænder og osteoporose må specielt anbefales at opretholde en optimal mundhygiejne og tandsundhed for at undgå parodontale lidelser med risiko for øget fæstetab og tandtab respektive kæbekamsatrofi. Tilsvarende bør specielt kvinder rådes til at få erstattet mistede tænder med enkelttandsimplantater også i præmolar/molarregionerne, således at partielle tandproteser undgås.

Peri- og postmenopausale kvinder med behov for hel tandprotese eller implantatunderstøttet tandprotese bør vurderes af speciallæge med henblik på evaluering af osteoporose. Profylaktisk behandling bør eventuelt institueres. Denne bør startes inden kirurgisk-protetisk behandling foretages. Det anbefales at kvindelige helprotesebærere får foretaget en knoglebevarende protesebehandling i form af titanimplantatunderstøttet helprotese i stedet for den konventionelle helprotese. Herved øges kæbernes funktion og dermed knoglekvaliteten i den implanterede del af kæben. Således kan den aldersbestemte knoglereduktion modvirkes. Det må derfor anbefales, at læger henviser deres osteoporosepatienter til tandlæger specielt med henblik på at bevare tandsættet længst muligt med sunde parodontale forhold.

### **Praktisk organisering af udredning og behandling**

Den praktiske organisering af osteoporose har været præget af stadige forandringer, dels som følge af feltets hastige faglige udvikling, dels som følge af en fortsat, betydelig stigning i antallet af henvisninger. En hensigtsmæssig og effektiv håndtering af diagnostik, forebyggelse og behandling af osteoporose kræver et tæt samarbejde mellem flere parter. Almen praksis står også her i centrum. Dette gælder såvel med hensyn til opsporing af risikoindivider som selektion af, hvem der bør tilbydes undersøgelse og dermed henvises hertil. Ventetid på undersøgelse på op til tre måneder er ikke uacceptabelt, sygdommens natur taget i betragtning.

Vurdering af risiko for osteoporose kræver enten specialkompetence eller særlig interesse for feltet. Det er derfor ikke hensigtsmæssigt at oprette flere scanningsfaciliteter, uden at dette kombineres med mulighed for vurdering af resultatet og dets konsekvenser med hensyn til behandlingsindikationer og -valg. Et kommenteret svar vil give den henvisende læge langt bedre kort på hånden, når det skal sikres, at de relevante patienter sættes i behandling.

Til brug for udarbejdelse af et sådant kommenteret svar er der behov for, at patienten ses af specialist, når svar på DXA-scanning og biokemiske analyser foreligger. Alternativt kan de kliniske forhold belyses via spørgeskema, som rede-

gør for risikofaktorer, tidligere behandling, eventuel fraktur-anamnese m.v., selv om dette naturligvis rummer risiko for informationstab.

Ressourceforbrug, geografiske afstande samt et passende stort undersøgelsesantal per center er forhold, som må indgå i overvejelserne om, hvordan man indretter sig inden for det enkelte amt. Formentlig vil 1-3 centre per amt udgøre et passende kompromis. Etablering af klinisk database vil være af stor betydning for fortsat udvikling og kvalitetskontrol.

Den her skitserede organisation er endnu ikke på plads overalt, men blandt andet den danske patientforening, Osteoporoseforeningen, arbejder herfor. Dansk Knoglemedicinsk Selskab giver gerne råd til afdelinger, som ønsker at kunne håndtere denne problemstilling.

### Litteratur

#### Definition

Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization, 1994 (WHO technical report series; 843).

Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.

Ross PD, Kim S, Wasnich RD. Bone density predicts vertebral fracture risk in both men and women: a prospective study. *J Bone Min Res* 1996; 11: S127.

#### Patogenese

Kassem M, Melton LJ, Riggs BL. The type-I/type-II model for involutional osteoporosis. I: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis San Diego*: Academic Press, 1996.

Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure – biomechanical consequences. *Bone* 1989; 10: 425-32.

Riggs BL, Melton LJ 3d. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 26: 1676-86.

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-10.

Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *Bone* 1999; 1: 85-6.

Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 331-7.

#### Biokemiske markører

Eyre DR. Biochemical markers of bone turnover. I: Favus MJ et al. *Primer on the metabolic bone diseases*. New York: Lippincott-Raven, 1996.

Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1215-7.

Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 303-23.

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.

Marcus R, Holloway L, Wells B, Greendale G, James MK, Wasilaukas 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.

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.

#### Mandlig osteoporose

Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16: 87-116.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-73.

Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 255-63.

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: 670-6.

#### Knoglemineralmålinger

Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest* 1981; 67: 328-35.

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.

Overgaard K, Hansen MA, Riis BJ, Christiansen C. Discriminatory ability of bone mass measurements (SPA and DEXA) for fractures in elderly postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 30-5.

Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98(2A): 24S-28S.

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict the occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.

Tothill P. Methods of bone mineral measurement. *Phys Med Biol* 1989; 34: 543-72.

Målning av bentålhet. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik, 1995. (SBU-rapport; nr. 127).

Mazess RB, Peppler WW, Chesney RW, Lange TA, Lindgren U, Smith E. Does bone measurement on the radius indicate skeletal status? *Concise communication*. *J Nucl Med* 1984; 25: 281-8.

Mazess RB, Barden H, Ettinger M, Schultz E. Bone density of the radius, spine and proximal femur in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 13-8.

Eastell R, Wahner HW, O'Fallon M, Amadio PC, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest* 1989; 83: 168-74.

Lai K, Rencken M, Drinkwater BL, Chesnut CH 3rd. Site of bone density measurement may affect therapy decision. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 225-8.

Greenspan SL, Maitland-Ramsey L, Myers E. Classification of osteoporosis in the elderly is dependent on site-specific analysis. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 409-14.

Nordin BEC, Wishart JM, Horowitz M, Need AG, Bridges A, Bellon M. The relation between forearm and vertebral mineral density and fractures in postmenopausal women. *Bone Miner* 1988; 5: 21-33.

Mautalen C, Vega E, Ghiringhelli G, Fromm G. Bone diminution of osteoporotic females at different skeletal sites. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 217-21.

Sørensen OH, Jensen JEB, Kollerup G, Sørensen HA, Jensen LB. Screening and health economy. To screen or not to screen? *Scand J Rheumatol Suppl* 1996; 25: 25-9.

#### Primær profylakse

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: 1287-94.

Elders PJ, Netelenbos JC, van Ginkel FC, Khoe E, van der Vijgh WJ, van der Stelt PF. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 963-70.

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 and older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.

Hetland ML, Haarbo J, Christiansen C. Running induces menstrual disturbances but bone mass is unaffected, except in amenorrhoeic women. *Am J Med* 1993; 95: 53-60.

Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 331-7.

Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 93-7.

#### Sekundær og tertiær profylakse

Chapuy MC, Meunier PJ. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 1996; 6 (suppl 3): 60-3.

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 Intern Med* 1992; 117: 1016-37.

Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319-24.

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.

- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N et al. Prevention of corticosteroid bone loss. *Osteoporos Int* 1993; 3 (suppl 1): 141-3.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman 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. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
- 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.
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen 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.
- 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. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
- 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. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- 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. *Jama* 1998; 280: 2077-82.
- Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am.J.Med.* 1997; 103: 468-76.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak B, Knickerbocker RH, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
- Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP. Effect of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone* 1996; 19 (suppl 5): 191S-193S.
- Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1560-4.
- 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.
- Pak CY, Adams-Huet B, Sakhaee K, Bell NH, Licata A, Johnston C et al. Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 160-8.
- Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-5.
- Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11-3.
- Odontologi**
- von Wovern N, Kollerup G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent* 1992; 67: 656-60.
- Mercier P, Inoue S. Bone density and serum minerals in cases of residual alveolar ridge atrophy. *J Prosthet Dent* 1981; 46: 250-5.
- Hirai T, Ishijima T, Hashikawa Y, Yajima T. Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *J Prosthet Dent* 1993; 69: 49-6.
- von Wovern N, Harder F, Hjorting-Hansen E, Godtfredsen K. ITI implants with overdentures: a prevention of bone loss in edentulous mandibles. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 135-9.
- Jacobs R, van Steenberghe D, Nys M, Naert I. Maxillary bone resorption in patients with mandibular implant-supported overdentures or fixed protheses. *J Prosthet Dent* 1993; 70: 135-40.
- Nyström E. Onlay grafts and implants in the reconstruction of severely resorbed maxillae (disp). Umeå: Umeå Universitet, 1995.