DSAM's kliniske vejledning om

osteoporose

HØRINGSUDKAST

KOLOFON

Arbejdsgruppen

Palle Mark Christensen (formand for arbejdsgruppen)
Praktiserende læge, Lægerne Lærkevej, Otterup
Speciallæge i almen medicin og klinisk farmakologi, ph.d.

Kim Brixen
Professor, overlæge, ph.d.
Medicinsk Endokrinologisk afdeling M
Odense Universitetshospital.

Bente Lomholt Langdahl
Professor, overlæge, ph.d., dr.med.
Medicinsk Endokrinologiske afd. THG
Aarhus Universitetshospital, Aarhus.

Lars Rejnmark
Professor, overlæge, ph.d., dr.med.
Medicinsk Endokrinologiske afd. THG
Aarhus Universitetshospital, Aarhus.

Leif Mosekilde,
Professor emeritus, dr.med.

Interessekonflikter

PMC: ingen

BL: forskningsstøtte: Novo Nordisk, Orkla, Eli Lilly. Advisory boards og foredrag: MSD, Amgen, Eli Lilly, UCB

LR: Advisory boards og foredrag: NPS pharma og Amgen

KB: investigator for MSD, Amgen, Novartis, NPS. Konsulent for MSD. Foredrag for Amgen.

Tak til
En særlig tak til Johan Reventlow og Bjørn Krølner for kommentarer til manuskriptet.

Vejledningen kan bestilles hos Månedsskrift for almen praksis, www.maanedsskriftet.dk eller tlf. 35 26 67 85 og den kan downloades på www.dsam.dk – publikationer.

HØRINGSUDKAST

Skrivegruppens forord

Osteoporose repræsenterer en klassisk almenmedicinsk problemstilling. Der indgår således overvejelser omkring risikofaktorer, behandling/ikke behandling, opfølgning og kontroller samt kvalitetssikring.
Derfor fordrer osteoporose en fundamental almenmedicinsk kompetence, nemlig et vedvarende og indgående kendskab til den person, som sidder overfor dig i din praksis.
For at både patienten, lægen og samfundet udnytter ressourcerne optimalt i forhold til osteoporose, har vi i denne vejledning valgt at have mest fokus på håndteringen af *steroid induceret osteoporose og patienter som allerede har pådraget sig et brud*.

God læselyst.

HØRINGSUDKAST

Indhold

Evidensniveauer og anbefalingers styrke 6
Grundbegreber 7
Hvordan definerer man osteoporose? 7
Knoglevævets omsætning og styrke 7
Typer af osteoporose 10
Hvor hyppig er osteoporose? 12
Hvor hyppigt ses osteoporose i almen praksis? 12
Forebyggelse på samfundsmæssig plan (primær profylakse) 13
Patienten i almen praksis I: Første henvendelse 18
Hvilke patientgrupper skal lægen være opsøgende overfor? 18
Hvordan vurderes risikoen for frakturer hos den enkelte patient? 19
Hvilke symptomer ses ved osteoporose? 19
Hvilke frakturer er relateret til osteoporose? 20
Hvornår er vertebrale sammenfald tegn på osteoporose? 20
Hvornår er højdereduktion tegn på osteoporose? 20
Hvornår er smerter tegn på osteoporose? 20
Skal alle ældre med rygsmerter udredes for osteoporose? 20
Hvilke undersøgelser er indiceret ved mistanke om osteoporose? 20
Hvilke elementer bør indgå i den objektive undersøgelse i relation til osteoporose? 21
Hvem skal henvises til DXA-skanning? 21
Hvor foretages DXA-skanning? 21
Hvorledes aflæses resultat af DXA-skanning? 21
Hvilke fejlkilder kan påvirke DXA-skanning? 21
Hvem skal henvises til røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis? 22
Hvem skal have foretaget biokemiske undersøgelser? 22
Hvilke differentialdiagnoser er relevante? 22
Patienten i almen praksis II: Behandlingsvalg 24
Hvad er det overordnede formål med osteoporosebehandling? 24
Hvilke patienter bør henvises til specialist? 24
Hvilke non-farmakologisk tiltag findes der til frakturprofylakse? 24
Hvordan finder jeg ud, hvor meget calcium og D-vitamin min patient får? 25
Hvad vides om hoftebeskyttere ved osteoporose? 25
Hvad vides om patientuddannelse og osteoporose? 25
Hvad er det vigtigste ved de enkelte lægemidler, som anvendes til patienter med osteoporose? 26
Bisfosfonater 26
Denosumab 28
Selektiv Estrogen Receptor Modulerende stoffer (SERM) 29
Strontiumranelat 30
Parathyreoideahormon analog 31
Andre midler mod osteoporose 32
Hvilke overvejelser kan man gøre sig om osteoporoseudredning udfra viden om patientens 32
Patienter med eksisterende frakturer 33
Tilskudsregler til osteoporosemedicin 34
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til patienter med en hoftenær lavenergifraktur? 34
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til patienter med vertebrale frakturer ? 34
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med andre typer lavenergifrakturer end ryg eller hofte? 34
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med risikofaktorer – men uden lavenergifraktur? 35
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med sekundær osteoporose? 35

HØRINGSUDKAST

Hvilken farmarkologisk behandling kan overvejes hos patienter med præmenopausal østrogenmangel? 35
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med graviditetsrelateret osteoporose? 35
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos mænd med osteoporose? 36
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med osteopeni? 36
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos præmenopausale kvinder og mænd < 50 år med risikofaktorer – men uden lavenergifraktur? 36
Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til behandling af osteoporose hos ældre? 36
Hvornår kan man forvente effekt af den farmakologiske behandlingen? 37
Glukokortikoid induceret osteoporose 37
Hvilken frakturprofylakse kan overvejes ved behandling med systemisk steroid? 37
Hvilken frakturprofylakse kan overvejes ved behandling med lokalt appliceret steroid? 38
Hvorledes bør man følge op på patienter, som behandles med steroid, og hvor længe bør man behandle? 38
Smertebehandling 38
Hvilke overvejelser kan gøres omkring farmakologisk smertebehandling ved frakturer? 38
Hvilke overvejelser kan gøres omkring fysioterapi i forbindelse med smerter som følge af osteoporose? 39
Hvilke overvejelser kan gøres omkring perkutan vertebroplastik (PV)? 39
Sociale støtteordninger 39
Forslag til kontrolforløb hos den ukomplicerede osteoporosepatient, typisk i behandling med et antiresorptiv lægemiddel. 42
Forslag til kontrolforløb hos patienter som får prednisolon 43
Forslag til kontrolforløb hos patienter med fortsat mistanke om osteoporose 43
Uddybning af de opfølgende kontroller med speciel fokus på behandlingssvigt og behandlingsvarighed 44
Hvordan vurderes behandlingseffekten? 44
Hvordan vurderes det, om der er behandlingssvigt? 44
Hvor lang er den optimale behandlingsvarighed? 45
Hvorledes kan organiseringen af osteoporose i almen praksis kvalitetssikres? 46
Sundhedsøkonomi 46
Ressourcer 46
Ydelseskoder 46

HØRINGSUDKAST

Evidensniveauer og anbefalingers styrke

Anbefaling	Evidensniveau	Vidensområde: Behandling/forebyggelse
A	1a	Systematisk reviews eller metaanalyser af homogene randomiserede kontrollerede forsøg
	1b	Randomiserede kontrollerede forsøg
	1c	Absolut effekt (fx insulin til type 1-diabetespatienter)
B	2a	Systematisk reviews af homogene kohortestudier
	2b	Kohortestudier
	2c	Databasestudier
	3a	Systematisk reviews af case-control-undersøgelser
	3b	Case-control-undersøgelser
C	4	Opgørelser, kasuistikker
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregel
√	5	Anbefalet af skrivegruppen som god klinisk praksis

Formålet med at graduere evidens og anbefalingers styrke er at gøre det gennemskueligt for brugeren, hvad anbefalingerne i vejledningen bygger på. Ovenstående evidensniveauer og graduering af anbefalingernes styrke illustrerer de principper, der er benyttet til at graduere den tilgrundliggende viden, som denne vejledning bygger på.

Anbefalingens styrke er gradueret fra A (størst validitet) til D (mindst validitet). I vejledningen vil anbefalingens styrke vare angivet til venstre i boksen. I vurderingen af den tilgrundliggende videns validitet må man holde sig for øje, at ikke al viden kan efterprøves ved randomiserede forsøg.

Kategorien V udtrykker skrivegruppens anbefaling for 'god klinisk praksis'.
Diagnostiske studier er betegnet DS.

HØRINGSUDKAST

Grundbegreber

Hvordan definerer man osteoporose?

WHO definerer osteoporose som: ”*En sygdom karakteriseret ved lav knoglemasse og forringet mikroarkitektur af knoglevævet som medfører øget fragilitet og som følge heraf øget frakturrisiko*”[i]. I daglig klinik er det dog vanskeligt at måle de strukturelle ændringer og den øgede frakturrisiko kan ikke verificeres hos den enkelte, før frakturen er opstået. Med henblik på at kunne diagnosticere osteoporose, inden der opstår en fraktur, har en arbejdsgruppe under WHO udarbejdet en operationel definition, hvor osteoporose defineres som: ”*En knoglemineraltæthed (bone mineral density, BMD) på 2,5 standarddeviationer eller mere under middelværdien for unge raske individer af samme køn (T-score ≤ - 2,5) i ryg eller hofte*.”[ii]

Tillige anses osteoporose i praksis for at være til stede hos personer, som har pådraget sig en lavenergifraktur (dvs. ved almindelig daglig belastning eller fald på samme niveau) i columna eller proximale femur (uanset T-score). Andre lavenergifrakturer kan også være et tegn på osteoporose og bør føre til udredning for osteoporose[iii].

BOKS 1. TOLKNING AF T-SCORE

Resultatet af en DXA-scanning (BMD) udtrykkes som T-score, der angiver antallet af standard deviationer, som patientens måling afviger fra *peak bone mass* hos personer af samme køn.

T-score= (patientens værdi – *peak bone mass for personer af samme køn*)/standard-deviationen

Tolkning af T-score:

- > -1,0= Normal
- Mellem -1,0 og 2,5 = Osteopeni
- ≤ -2,5 = Osteoporose

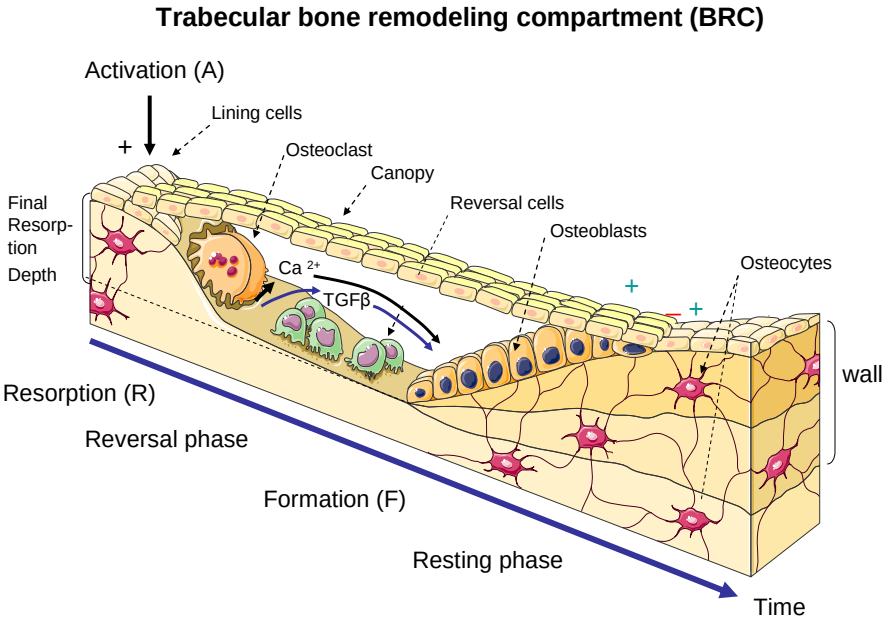
Knoglevævets omsætning og styrke

Knoglevævet omsættes livet igennem, hvor gammelt knoglevæv udskiftes med nyt. Hos voksne foregår fornyelsen ved, at et område på knogleoverfladen resorberes af osteoklaster, hvorefter knoglevævet gendannes af osteoblaster (Se Figur 1). Den samlede proces betegnes som *en remodeleringscyklus*. Den er tidsmæssigt og rumligt koblet således, at knogleformation altid forudgås af knogleresorption. Udskiftningen af knoglevævet foregår relativt langsomt. Det tager typisk 6 måneder fra osteoklasterne initierer resorptionen indtil den primære mineralisering af det nydannede knoglevæv er tilendebragt. Et givet område i knoglevævet fornyes ca. hvert 5.-10. år. Den hyppighed, hvormed remodelering initieres på en given knogleoverflade betegnes a*ktiveringsfrekvensen*.

HØRINGSUDKAST

Remodeleringsrummet er en samlet betegnelse for den mængde af knoglevæv, som på et givet tidspunkt er under udskiftning, dvs. det volumen af knoglevævet, som er resorberet, men endnu ikke gendannet. Under normale forhold udgør remodeleringsrummet 4-10 % af den samlede knoglemasse. Hvis aktiveringsfrekvensen stiger, vil størrelsen af remodeleringsrummet øges, hvorved der opstår et *reversibelt* knogletab.

Knogleremodeleringen kan endvidere fører til et *irreversibelt* knogletab som følge af enten en negativ balance per remodeleringscyklus, hvor der gendannes mindre knogle end der resorberes, eller ved trabekulære perforationer, hvor en del af trabeklen fjernes under resorptionen, så der ikke længere er strukturel basis for knogleformation på stedet og trabeklen ender med helt at forsvinde.



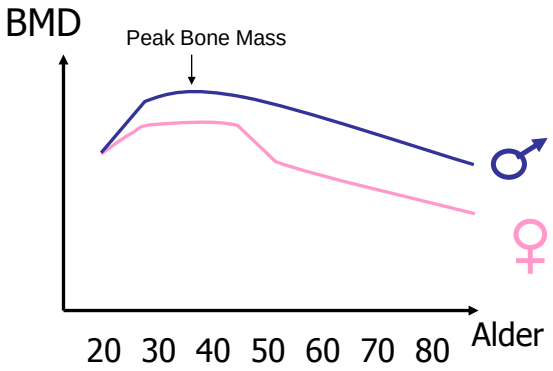
Figur 1. Remodeleringen foregår i et afskærmet kompartment, hvor osteoklaster efter aktivering resorberer knogle til en bestemt dybde. Efter en overgangsfase gendannes knoglevævet af osteoblaster, der kommunikerer med dybereliggende osteocytter. Balancen mellem resorptionsdybde (*final resorption depth*) og den tykkelsen af den gendannede knogle (*wall width*) bestemmer, om man mister knoglevæv (Kilde: Leif Mosekilde)

Peak Bone Mass

Den maksimale knoglemasse (*Peak Bone Mass, PBM*) opnås i 20-30 års alderen. Størrelsen af PBM er af betydning for den senere risiko for at udvikle osteoporose, idet ca. 50 % af variationen i BMD hos ældre tilskrives variation i PBM[iv v]. Både PBM og det efterfølgende aldersbetingede knogletab er betinget af såvel genetiske som miljømæssige faktorer. Genetiske faktorer har størst betydning (50-80 %) for den inter-individuelle forskel i PBM, mens miljømæssige faktorer har størst betydning for det aldersbetingede knogletab[vi]. Osteoporose forekommer hyppigere hos kvinder end hos mænd, hvilket bl.a. kan tilskrives, at kvinder har lavere PBM end mænd, at kvinder har et accelereret knogletab omkring menopausen (se figur 2) og at kvinder lever længere.

HØRINGSUDKAST

Figur 2. Ændringer i knoglemineraltætheden (*bone mineral density*, BMD) som funktion af alderen hos mænd og kvinder.



Typer af knogletab

Efter opnåelse af PBM er der balance i knogleremodeleringen frem til 40-50 års alderen, dvs. at der ved knogleformationen gendannes samme mængde knogle, som der er fjernet ved knogleresorptionen. Herefter bliver balancen negativ hos både mænd og kvinder, idet knogleresorptionen overstiger formationen (irreversibelt knogletab). Dette fører til et aldersbetinget knogletab som typisk andrager 0,5-1 % per år. Tillige øges plasma PTH-koncentrationen med stigende alder, hvilket fører til en øget aktiveringsfrekvens og dermed øger knogletabet. Medvirkende årsager til den med alderen stigende PTH-koncentration, er en mindsket intestinal calciumabsorption forårsaget af et faldende D-vitaminniveau, der igen skyldes aftagende nyrefunktion og dermed nedsat konvertering af 25OHD til aktivt D-vitamin (1,25-dihydroxdyvitamin D)[vii].

Østrogen hæmmer bl.a. rekrutteringen og aktiviteten af osteoklaster. Ved menopausen fører østrogenbortfaldet til en øget knogleomsætning (aktiveringsfrekvens) og en øget osteoklastisk resorptionsdybde, hvilket resulterer i et accelereret knogletab. Knogletabet er størst i årene umiddelbart efter menopausen (2-6 % pr. år i columna). Det postmenopausale knogletab udgør ca. 50 % af det samlede knogletab efter 30 års alderen. Nogle år efter menopausen reduceres knogletabet atter til et niveau på 0,5-1 % pr. år[viii].

Hos mænd er konsekvenserne af det aldersbetingede knogletab mindre udtalt end hos kvinder, da PBM hos mænd i gennemsnit er ca. 25 % højere end hos kvinder. Tillige har mænd - i modsætning til kvinder - ikke et abrupt bortfald af den endogene kønshormonsyntese, hvorfor midaldrende mænd ikke gennemgår et accelereret knogletab i lighed med det, som forekommer hos kvinder omkring menopausen (se figur 2). Derfor forekommer osteoporose ikke så hyppigt hos mænd som hos kvinder.

Forskellige forhold kan føre til et accelereret knogletab, herunder hypogonadisme hos mænd, immobilisation, rygning og behandling med forskellige lægemidler som f.eks. glukokortikoid eller aromatasehæmmere.

Knoglevævets styrke

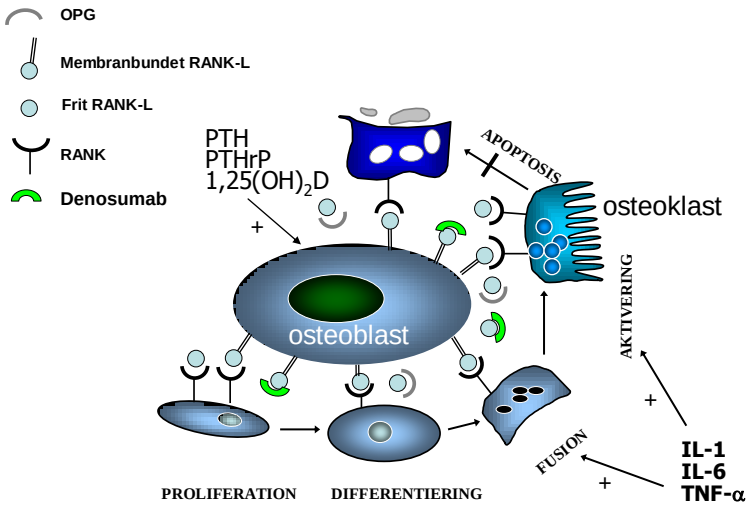
Knoglemassen er den væsentligste prædiktor af knoglernes brudstyrke[ix x]. Således kan ca. 80% af en knogles brudstyrke direkte relateres til BMD, mens den resterende del kan

HØRINGSUDKAST

forklares ud fra knoglevævets materialeegenskaber (fx elasticitet) samt knoglevævets tredimensionale struktur (fx knoglernes geometri og mikro-arkitektur).

Molekylærbiologiske mekanismer

I de seneste år er der gjort store fremskridt inden for den molekylær-biologiske forståelse af reguleringen af knogleomsætningen. Særligt har opdagelsen af sclerostin, *RANK-RANKL-OPG-*, og *Wnt-signaling*-systemerne ført til en bedre forståelse af interaktionen mellem knogleceller[xi] [xii]. Dette har bl.a. ført til, at der er udviklet lægemidler, som er i stand til mere specifikt at interagere med knogleomsætningen. Et eksempel herpå er lægemidler, der er humane monoklonale antistoffer mod et at de cytokiner (RANKL), der stimulerer dannelsen af osteoclaster (se figur 3). Ved at hæmme RANKL opnås en antiresorptiv virkning[xiii].



Figur 3. Osteoblaster udtrykker både membranbundet og frit RANKL, der gennem binding til RANK på bl.a. multipotente celler fra makrofaglinien, stimulerer proliferation og uddifferentiering af osteoklaster. Osteoblaster secernerer tillige osteoprotegerin (OPG), der blokerer effekten af RANKL. Forholdet mellem RANKL og OPG er den vigtigste regulator af knogleresorptionen. Antistoffet binder sig til og blokerer derved effekten af RANKL.

Typer af osteoporose

Traditionelt opdeles osteoporose i primær (idiopatisk) og sekundær osteoporose.

Hovedparten af tilfældene med osteoporose betegnes som primær (idiopatisk) osteoporose. Denne type har ingen klar identificerbar enkeltårsag, men kan tilskrives en kombination af en række risikofaktorer som anført i tabel 1. De fleste tilfælde af primær osteoporose optræder enten hos kvinder efter menopausen (postmenopausal

osteoporose) eller hos ældre mænd og kvinder (senil osteoporose). Til primær osteoporose hører også en række sjældne tilstande af ukendt ætiologi, herunder juvenil- og adult-idiopatisk samt graviditetsrelateret osteoporose[xiv].

Ved sekundær osteoporose kan der identificeres en *anden* sygdom eller farmakologisk behandling, som med stor sandsynlighed har været medvirkende til, at patienten har udviklet osteoporose. Sekundær osteporose udgør ca. ⅓ af tilfældene hos kvinder og ca. ⅔ af tilfældene hos mænd[xv].

Hos den enkelte patient er det imidlertid ofte vanskeligt at afgøre, i hvor stort omfang forskellige faktorer har bidraget til udvikling af osteoporose. I praksis er der derfor hensigtsmæssigt at fokusere på risikofaktorer, som kan modificeres hos den enkelte patient med henblik på at mindske risikoen for yderligere knogletab og frakturer. Modificerbare risikofaktorer omfatter bl.a. lavt calciumindtag, D-vitamin insufficiens, tobaksrygning, stort alkoholindtag, fysisk inaktivitet og lav kropsvægt (se afsnit om primær profylakse s xx). Tillige kan risikoen for osteoporose mindskes gennem optimal behandling af sygdomme, som påvirker knogleomsætningen, herunder primær hyperparathyreoidisme, thyreotoksikose, mb. Cushing og sygdomme i gastrointestinal-kanalen som f.eks. malabsorption, cøliaki og inflammatorisk tarmsygdom. Tilsvarende kan optimering af dosering og behandlingsvarighed ved brug af lægemidler med negative effekter på knogleomsætningen som f.eks. glukokortikoid og aromatasehæmmere være afgørende.

Tabel 1. Risikofaktorer for osteoporose. Kilde: Lægehåndbogen

Risikofaktorer	
Høj alder	
Arvelig disposition i lige linje for osteoporose	
Tidligere lavenergifraktur	
Lav kropsvægt (kvinder BMI < 19 mænd BMI < 20-25)	
Tidlig menopause (< 45 år)	
Rygning	
Alkoholmisbrug	
Inaktivitet	
Spiseforstyrrelser	
Lavt indtag af mejeriprodukter	
Nedsat soleksposition	
Langvarigt brug af glukocorticoider (a)	
Antiøstrogen og aromatosehæmmere ved c. mammae	
Sygdomme associeret med osteoporose, f.eks.:	
	Anorexia nervosa
	Malabsorption (herunder tidl. gastrectomi)
	Middelsvær til svær KOL
	Primær hyperparathyreoidisme
	Hyperthyreoidisme
	Hypogonadisme (testoteronmangel)
	Diabetes

HØRINGSUDKAST

	Organtransplantation
	Mb. Cushing
	Mb. Bechterew
	Mastocytose
	Rheumatoid artrit
	Myelomatose
	Kronisk nyreinsufficiens
	Osteogenesis imperfecta

a) ved systemisk steroidbehandling i en dosis på gennemsnitlig >5mg/dag i 3 måneder anbefales antiresorptiv behandling ved T-score < -1,0.

KØRINGSUDKAST

Hvor hyppig er osteoporose?

Osteoporose er en folkesygdom. Blandt danskere ældre end 50 år har ca. 500.000 (sv.t. 41% af alle kvinder og 18% af alle mænd) en T-score < -2,5 og dermed osteoporose i henhold til WHO's definition[xvi] .

I Danmark er der årligt omkring 10.000 hoftenære frakturer, 7.000 frakturer af distale underarm og 2.000 kompressionsfrakturer i ryggen, som helt eller delvist kan tilskrives osteoporose[reference xvi]. Antallet af kompressionsfrakturer i columna er formentligt betydeligt større, da en andel af dem er asymptomatiske eller forbundet med få/ukarakteristiske symptomer, så de forbliver udiagnosticerede[xvii].

Forekomsten af knoglebrud er stærkt afhængig af køn og alder, idet incidensen er højst hos kvinder og stiger betydeligt efter 50-60 års alderen. De tre hyppigste osteoporoserelaterede frakturer har forskellig alderskorrigeret incidens, således at de håndledsnære frakturer tiltager markant fra ca. 45-års-alderen, rygsammenfaldene fra 65-års-alderen og de hoftenære frakturer fra 75-års-alderen. Til de osteoporotiske frakturer bør også regnes lavenergifrakturer i proximale humerus, pelvis og ankelregionen og formentlig brud på patella, distale olecranon og distale humerus [reference iii].

Hvor hyppigt ses osteoporose i almen praksis?

Omkring 60 % af alle midaldrende og ældre danske kvinder har én eller flere af de risikofaktorer for fraktur, som er anført i Tabel 1[xviii]. Det svarer til, at der i en gennemsnitlig lægepraksis er tilmeldt ca. 200 kvinder, hvor det kan overvejes at henvise til udredning for osteoporose med en DXA-scanning (se afsnit Patienten i almen praksis I: første henvendelse). Antallet af mænd med tilsvarende risikofaktorer er formentligt mindre. Gennemsnitligt vil en praktiserende læge i Danmark, på et givet tidspunkt, have omkring 6 patienter, som er i prednisolonbehandling (i en dosis >5 mg/dag i 3 måneder) og derfor bør udredes med DXA-scanning[xix]. Hvert år vil der i en gennemsnitlig lægepraksis være ca. 2-3 patienter der pådrager sig en hoftenær fraktur [reference xvi].

Forebyggelse på samfundsmæssig plan (primær profylakse)

Livsstil er af betydning for BMD og for risikoen for fraktur. I epidemiologiske og kliniske kohorte studier er der vist positive effekter af en knoglevenlig livsstil/-intervention. Metodologisk er det dog vanskeligt at gennemføre studier som er designet til kausalt at afklare sådan forhold. Evidensniveauet for rekommandationer angående livsstil er derfor lavere end for den farmakologiske intervention. Formelt set er primær profylakse en kommunal opgave. Sundhedsstyrelsen har udformet vejledninger både hvad angår faldprofylakse[xx] og tilskud med kalk og D-vitamin[xxi], som kan bruges i den kliniske hverdag.

Hvad ved vi om fysisk aktivitet i forhold til primær profylakse ved osteoporose?

Fysisk aktivitet er vigtigt livet igennem. Immobilisation fører til et betydeligt tab af knoglemineral, som kan andrage op til 1 % per uge i trabekulær knoglevæv, hvilket svarer til det årlige tab hos "aktive" mennesker[xxii]. Desuden mindskes muskelmassen, hvilket øger risikoen for fald[xxiii].

Blandt ældre hjemmeboende personer reducerer fysisk aktivitet risikoen for hoftefrakturer, men der er ingen effekt på risikoen for underarmsfrakturer eller columnafrakturer[xxiv]. En svensk case-kontrol undersøgelse har vist, at regelmæssig gang og fritidsaktiviteter i 50-70 års alderen reducer risikoen for senere hoftefrakturer hos postmenopausale kvinder med henholdsvis 86 % og 81%[xxv]. I en dansk nested case-kontrol undersøgelse blev det vist, at mænd og kvinder, som er moderat fysisk aktive i 2-4 timer om ugen, har ca. 25% mindre risiko for at pådrage sig en hoftenær fraktur i forhold til inaktive personer, hvorimod et højere fysisk aktivitetsniveau ikke er forbundet med yderligere risikoreduktion[xxvi]. Studiet viste desuden at et mindsket fysisk aktivitetsniveau er forbundet med en øget frakturrisiko. En stor amerikansk kohorteundersøgelse har tilsvarende vist, at fysisk aktivitet i form af 4 timers gang ugentlig, reducerer risikoen for hoftenærer frakturer med 41%[xxvii].

Anbefaling: Vægtbærende fysisk aktivitet 2-4 timer om ugen (gå- eller løbeture, dans, boldspil frem for fx cykling og svømning) anbefales livet igennem. (Anbefaling B)

Hvad ved vi om faldprofylakse i forhold til primær profylakse ved osteoporose?

Selvom det ikke er dokumenteret at iværksættelse af faldforebyggende foranstaltninger har effekt som primær frakturprofylakse, bør fald naturligvis undgås. Der henvises til Sundhedsstyrelsens vejledning [reference xx]. (Anbefaling D)

Hvad ved vi om rygning i forhold til primær profylakse ved osteoporose?

Epidemiologiske undersøgelser har dokumenteret at rygning mindsker BMD og øger risikoen for fraktur. Metaanalyser har vist, at rygning fører til en betydelig øget frakturrisiko. Således er risikoen øget med ca. 25 % for alle frakturer, 40-80 % for hoftefrakturer og med ca.75 % for columnafrakturer[xxviii xxix]. I forhold til nuværende rygere, har tidligere rygere en

HØRINGSUDKAST

signifikant nedsat risiko for frakturer. Nedsat BMD kan forklare noget, men ikke hele effekten.

Anbefaling. Det anbefales at man ikke begynder at ryge og der tilskyndes til rygeafvænning. (Anbefaling B)

Hvad ved vi om alkohol i forhold til primær profylakse ved osteoporose?

Sammenhængen mellem alkoholindtag og BMD/frakturrisiko er U-formet. I forhold til personer som har et alkoholindtag på 0,5-2 genstande dagligt er BMD nedsat og frakturrisikoen øget hos personer som slet ikke drikker alkohol og hos personer som har et større dagligt alkoholindtag[xxx xxxi]. Et moderat alkoholindtag hæmmer angiveligt knogleomsætningen og dermed det aldersbetingede knogletab[xxxii 13].

Anbefaling. Et moderat alkoholforbrug på 0,5-2 genstande per dag er ikke associeret med en øget risiko for hoftefrakturer, hvorimod et større alkoholindtag øger frakturrisikoen. (Anbefaling B)

Hvad ved vi om BMI i forhold til primær profylakse ved osteoporose?

Nedsat BMI er en kendt risikofaktor for frakturer. Per enhed stigning i BMI aftager frakturrisikoen med 3 % for osteoporotiske frakturer og med 7 % for hoftenære frakturer. I forhold til personer med et BMI på 25 er risikoen for fraktur fordoblet hvis BMI er på 20 og femdoblet hvis BMI er på 15 kg/m^2[xxxiii].

Anbefaling: Et BMI <19 kg/m^2 er associeret med øget risiko for osteoporose og må anses som en risikofaktor for fraktur. Dog er der ikke evidens for hvorvidt intervention (vægtøgning) er gavnlig. (Anbefaling B)

Hvad ved vi om calcium og D-vitamin i forhold til primær profylakse ved osteporose?

Calciumindtag gennem kosten

Jf. *Danskernes kostvaner 2010*, er det gennemsnitlige indtag af calcium i Danmark for kvinder median 955 (10 og 90 % percentiler: 586-1467) mg/dag og for mænd 1024 (587-1726) mg/dag[xxxiv]. Det er relativt højt i forhold til de Nordiske næringsstofanbefalinger (NNR), som anbefaler et indtag på 800 mg/dag.

Betydningen af indtag af calcium gennem kosten er belyst i en stor svensk kohorteundersøgelse som inkluderede 61.443 kvinder der blev fulgt i 19 år[xxxv]. I forhold til de kvinder som havde et dagligt kostindtag af calcium på 882-996 mg (midterste kvintil), var risikoen for fraktur øget med 18 % blandt den femtedel af kvinder som havde det laveste indtag (< 751 mg/dag). Et indtag på mindre end 751 mg/dag var tillige associeret med en 29 % øget risiko for en hostefraktur og en 47 % øget risiko for osteoporose. Derimod var et calciumindtag på mere end 996 mg/dag ikke associeret med en yderligere reduceret risiko for fraktur. I en nyligt publiceret supplerende analyse fra det svenske

HØRINGSUDKAST

kohortestudium blev der rejst tvivl om hvorvidt et højt indtag af mælk er gavnligt, da dette var associeret med en øget mortalitet og risiko for fraktur [xxxvi]. Der foreligger imidlertid ikke data fra randomiserede studier der primært har haft til hensigt at belyse disse forhold. Da et lavt kalkindtag øger risikoen for osteomalaci og frakturer anses et sufficient daglige indtag af calcium for væsentligt. Ind til der foreligger yderligere data må de forskellige kilder til indtag af kalk anses for ligeværdige.

D-vitamin

For udredning og behandling af D-vitaminmangel henvises til afsnit "D-vitaminstatus – udredning og behandling af mangeltilstande"

Antifraktureffekt af tilskud med calcium og D-vitamin

Det er veldokumenteret at såvel et lavt kalkindtag som D-vitaminmangel øger risikoen for sekundær hyperparathyreoidisme, osteoporose og fraktur[xxxvii].

I Danmark har *Randers-studiet* dokumenteret at et dagligt tilskud til ældre mænd og kvinder på 1000 mg calcium i kombination med 10 µg D_3-vitamin signifikant mindsker risikoen for alvorlige fald som kræver hospitalsbehandling med 12 % (RR 0.88; 95% CI 0.79-0.98) og risikoen for frakturer med 16 % (RR 0.84; 95% CI, 0.72-0.98)[xxxviii xxxix] .

I flere meta-analyser, som har sammenholdt resultaterne fra randomiserede kontrollerede studier, er der ligeledes dokumenteret en mindsket frakturrisiko som følge af tilskudsbehandling med calcium og D-vitamin. En metaanalyse omfattende 17 randomiserede, placebokontrollerede studier fandt således, at et tilskud af D-vitamin og calcium reducerede risikoen for frakturer hos mænd og kvinder > 50 år med 12 % [xl]. Effekten var større hvis det habituelle indtag af calcium i kosten var lavt (<700 mg/dag), hvis *compliance* var god samt hos personer over 70 år. Der var desuden en dosisafhængig effekt således at et dagligt tilskud af D-vitamin > 20 µg/dag i kombination med et calciumtilskud på ≥ 1.200 mg/dag var signifikant bedre end lavere doser. En efterfølgende mega-analyse som omfattende 68.500 patienter fra 7 randomiserede studier har tillige vist at et tilskud af calcium og D-vitamin reducerede risikoen for alle frakturer signifikant med 8 % og risikoen for hoftefrakturer med 17 % [xli]. Effekten var uafhængig af alder, køn og tidligere frakturstatus. Tilskud med kun D-vitamin (uden samtidigt tilskud af calcium) havde imidlertid ingen effekt. Re-analyser af tidligere udførte randomiserede studier med kosttilskud af calcium har stillet spørgsmålstegn ved om tilskuddet kan indebære øget risiko for hjertekarsygdom. Undersøgelserne har dog ikke vist entydige resultater da én analyse viste en øget risiko ved brug af calciumtilskud hos de som i forvejen havde et højt indtag gennem kosten[xlii], men en anden analyse viste at risikoen kun var øget hos de som havde et lavt kostindtag af calcium [xliii]. Det er således uvist om calciumtilskud kan fører til en øget risiko for hjertekarsygdom. Imidlertid har meta-analyser vist en mindsket mortalitet som følge af tilskud med calcium i kombination med D-vitamin[xliv]. Tilskud med calcium og D-vitamin anbefales således mhp. at mindske risiko for fraktur i det dosis af calciumtilskud tilpasses indtagt gennem kosten.

Anbefaling: I den danske befolkning er indtaget af D-vitamin generelt lavt og D-vitamininsufficiens (plasma 25OHD < 50 nmol/l) er udbredt, hvorfor livsstilsmodifikation, som kan bedre D-vitaminstatus, kan anbefales (se boks 3). Specifikt med henblik på *osteoporoseprofylakse* anbefaler Sundhedsstyrelsen et dagligt tilskud med 20µg D_3-

HØRINGSUDKAST

vitamin kombineret med 800-1000 mg calcium til alle over 70 år, til alle plejehjemsbeboere og til alle med øget risiko for osteoporose uanset alder[xlv] .

(Anbefaling A)

Hos patienter med et habituelt højt kostindtag af calcium (> 800 mg/dag), kan tilskud med calcium evt. reduceres til 400 mg/dag, da der næppe er fordele forbundet med et meget højt dagligt kalkindtag.

(Anbefaling D)

Hos patienter med diagnosticeret osteoporose, hvor der stiles mod at plasma 25OHD er 75-110 nmol/l, vil en daglig dosis på 35-40 µg D_3-vitamin med meget stor sandsynlighed sikre en sådan plasmakoncentration [xlvi].

(Anbefaling A)

BOKS 2. Tilskud med calcium og D-vitamin

Sundhedsstyrelsen anbefaler et dagligt tilskud med 20µg D_3-vitamin kombineret med 800-1000 mg calcium til:

- Alle over 70 år
- Plejehjemsbeboere
- Personer i øget risiko for osteoporose uanset alder

BOKS 3. Primær, sekundær og tertiær osteoporoseprofylakse

Generelt

- Vægtbærende fysisk aktivitet 2-4 timer om ugen livet igennem
- Undgå tobaksrygning, rygeafvænning.
- Calciumindtag på 800 mg/dag
- 200-300 g (fed) fisk om ugen
- Soleksponering af ansigt, arme og underben i 10-30 minutter 2-3 gange om ugen i sommerhalvåret – solekspositionen bør ikke være af så lang en varighed at der opstår rødme af huden

Ældre (> 60-70 år), plejehjemsbeboere

- Tilskud på 20 µg D_3-vitamin daglig kombineret med 800-1000 mg calcium

Patienter med øget risiko for fald og osteoporose og med konstateret osteoporose

- Tilskud på 20-40 µg D_3-vitamin daglig i kombination med 800 mg

HØRINGSUDKAST

calcium.

- Stile mod P-25OHD på 75-110 nmol/l.
- Specifik farmakologisk osteoporosebehandling ved risikofaktorer for fraktur i kombination med nedsat BMD (T-score<-2.5), eller konstateret columnafraktur eller hoftefraktur.

HØRINGSUDKAST

Patienten i almen praksis I: Første henvendelse

Osteoporose og risikoen for fraktur kan enten bringes op af patienten selv eller af lægen. I begge tilfælde vil en afvejning af risikoen for fraktur overfor mulighederne for behandling og den potentielle effekt af en sådan være relevant.

Hvilke patientgrupper skal lægen være opsøgende overfor?

Den praktiserende læge kan overveje, om udredning for osteoporose er indiceret hos en række patienter, som henvender sig af anden årsag. Det drejer sig om patienter med risikofaktorer som anført i tabel 2, idet patienter med lavenergifrakturer efter 50-års alderen, systemisk glucocorticoidbehandling (mere end 5 mg dagligt i mere end 3 måneder), en række disponerende sygdomme og faldtruede patienter er de vigtigste grupper.

Tabel 2. Risikofaktorer for osteoporose. Jf. Sundhedsstyrelsens tilskudskriterier berettiger anførte risikofaktorer til enkelttilskud med et antiresorptivt lægemiddel ved samtidig T-score < -2,5 i columna lumbalis eller hofte.

Familiær disposition i lige linie for osteoporose	
Tidligere lavenergifraktur	
Kvinder med lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m^2)	
Abnormt tidlig menopause (< 45 år)	
Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens	
Alder over 80 år	
Langvarig immobilisation	
Rygning	
Stort alkoholforbrug	
Farmakologisk behandling:	
	Aromatasehæmmere mod c. mammae
	Antiandrogener mod c. prostatae
	Glukokortikoider (systemisk behandling) [a)]
Sygdomme associeret med osteoporose, f.eks.:	
	Anorexia nervosa
	Malabsorption (herunder tidl. gastrectomi)
	Middelsvær til svær KOL
	Primær hyperparathyreoidisme
	Hyperthyreoidisme
	Hypogonadisme (testoteronmangel)
	Organtransplantation
	Mb. Cushing
	Mb. Chrohn
	Mb. Bechterew
	Mastocytose
	Rheumatoid artrit
	Myelomatose

HØRINGSUDKAST

	Kronisk nyreinsufficiens
	Osteogenesis imperfecta

[a)] ved systemisk steroidbehandling i en dosis på gennemsnitlig >5mg/dag i 3 måneder anbefales antiresorptiv behandling ved T-score < -1,0.

Hvordan vurderes risikoen for frakturer hos den enkelte patient?

Alder, køn, tidligere frakturer og BMD er vigtige prædiktive faktorer for nye frakturer. Sammenhængen mellem alder, køn og frakturrisko ses af figur 4 (her indsættes figur 1 fra Vestergaard et al. Osteoporosis Int 2005; 16: 134-141). Den relative risiko for fraktur øges med ca. 1,8 ved tidligere brud og en faktor ca. 1,5 ved fald i BMD på en T-score-enhed.

En række algoritmer til estimat af frakturrisikoen, bl.a. FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX) og Qfracture, er udviklet i de seneste år og inddrager flere anamnestiske faktorer. Det videnskabelige grundlag for at implementere disse algoritmer er endnu ikke helt på plads. Det kan bl.a. diskuteres, om 10 år er den rigtige tidshorisont for estimat af frakturrisikoen, modellen omfatter ikke BMD i columna lumbalis (men kun collum femoris) og interventionsgrænserne er ikke fastlagt.

Hvilke symptomer ses ved osteoporose?

Osteoporose i sig selv giver ikke anledning til symptomer, men når sygdommen er kompliceret af frakturer, ses ofte smerter, fejlstilling (fx højdereduktion og kyfose) og funktionsnedsættelse. Vertebrale kompressionsfrakturer forekommer dog ofte uden smerter. Hoftefrakturer kompliceres af øget mortalitet (ca.18 %) og funktionsnedsættelse (gangbesvær).

Smerter ved osteoporotiske frakturer kan ofte adskilles i fire typer:

- Akutte smerter, som skyldes selve frakturen. Disse forværres ved bevægelse af brudstedet. Objektivt findes direkte og indirekte ømhed. Denne type smerter bedres ofte hurtigt og svinder ofte indenfor 6-8 uger.
- Kroniske muskelsmerter (fx i columna), der skyldes fejlstilling (fx kyfose) og deraf følgende belastning. Smerterne er ofte bedre om morgenen, forværres ved belastning eller i løbet af dagen og bedres ofte ved hvile i liggende stilling. Disse smerter kan til en vis grad forebygges ved rygstyrkende øvelser og ved at undgå belastning (fx løft).
- Neurogene smerter, der skyldes tryk på en eller flere nerverødder. Disse smerter er oftest radikulære og er ofte vanskelige at behandle. Osteoporotiske frakturer er imidlertid en sjælden årsag til neurologiske udfald og påvises sådanne, må andre årsager (fx diskusprolaps eller metastase i columna) overvejes.
- Kollitionssmerter, der hos patienter med sammenfald i columna lumbalis skyldes, at de nederste ribben skurrer mod crista iliaca (”kissing ribs”).

HØRINGSUDKAST

Hvilke frakturer er relateret til osteoporose?

Alle frakturer forekommer med højere hyppighed hos patienter med osteoporose, sammenlignet med kontrolpersoner. Men hoftefrakturer, sammenfald i columna, humerus-, underarm- og bækkenfrakturer er hyppige manifestationer af osteoporose.

Hvornår er vertebrale sammenfald tegn på osteoporose?

I praksis opfattes alle vertebrale kompressionsfrakturer som udtryk for osteoporose uanset BMD forudsat, at der ikke foreligger et relevant traume eller anden sygdom (fx malign tumor). Det skyldes, at sammenfald i columna lumbalis i sig selv medfører falsk forhøjet BMD i dette område (og dermed kan umuliggøre tolkningen af BMD-værdien). Det er sandsynligt, at ændringer i knoglevævets struktur (som ikke kan måles med DXA-skanning) kan nedsætte brudstyrken markant, uden at påvirke BMD i samme grad.

Hvornår er højdereduktion tegn på osteoporose?

Højdereduktion kan være tegn på vertebrale sammenfald og dermed osteoporose. Dårlig holdning og diskusdegeneration er andre (hyppigere) årsager til højdereduktion. Patienter med højdereduktion kan evt. tilbydes røntgenundersøgelse af columna thoraco-lumbalis med henblik på afklaring af årsagen hertil.

Hvornår er smerter tegn på osteoporose?

Smerter kan være tegn på osteoporose, hvis patienten har vertebrale sammenfald eller følger efter andre frakturer. Nedsat BMD (osteoporose) i sig selv, giver ikke anledning til smerter.

Skal alle ældre med rygsmerter udredes for osteoporose?

Hos ældre patienter med nyopståede rygsmerter kan henvisning til røntgenundersøgelse af columna thoraco-lumbalis overvejes. Derimod er det *ikke* hensigtsmæssigt, som første undersøgelse, at henvise sådanne patienter til DXA-skanning, idet årsagen til smerterne ikke kan klarlægges ved denne undersøgelse. Hvis der ved røntgenundersøgelse påvises sammenfald i columna, bør patienten *også* DXA-skannes for at skabe grundlag for behandlingsvalg og udgangspunkt for senere vurdering af behandlingseffekt.

Hvilke undersøgelser er indiceret ved mistanke om osteoporose?

Ved mistanke om osteoporose bør patienten tilbydes DXA-skanning, hvis intervention er relevant. Der vil ofte være indikation for røntgenundersøgelse af columna thoraco-lumbalis eller en DXA baseret vurdering af forekomst af vertebrale frakturer, kaldet ”vertebral fracture assessment (VFA) eller ”instant vertebral fracture assessment (IVA). De fleste patienter med osteoporose, bør desuden screenes for evt. anden sygdom med blodprøver (se nedenfor).

HØRINGSUDKAST

Hvilke elementer bør indgå i den objektive undersøgelse i relation til osteoporose?

Legemshøjden måles med henblik på evt. højdereduktion og columna undersøges med henblik på kyfosering.

Der undersøges for tegn på sekundære årsager til udvikling af osteoporose, fx thyreotoxicose, rheumatoid arthritis og Cushings syndrom
Hos kvinder undersøges evt. mammae for at udelukke c mammae og hos mænd undersøges og evt. testes for at udelukkes hypogonadisme.

Hvem skal henvises til DXA-skanning?

Hos patienter med en eller flere risikofaktorer for osteoporose (Se tabel 2) kan henvisning til DXA-skanning overvejes.

Hvor foretages DXA-skanning?

Der henvises til DXA-skanning i henhold til lokale retningslinjer.

Hvorledes aflæses resultat af DXA-skanning?

For at undgå metodeforskelle mellem forskelligt apparatur og målesteder, angives DXA-resultater som regel som T-score og Z-score.
T-score angiver, hvor mange standard-deviationer patientens måling afviger fra middelværdien for yngre raske voksne personer af samme køn. T-score bruges til at vurdere, om patienten har osteoporose (T<-2,5).
Z-score angiver, hvor mange standard-deviationer patientens måling afviger fra middelværdien for raske voksne personer af samme køn og alder. Z-score bruges især til at vurdere knoglestatus hos børn og yngre voksne og bruges ikke til diagnostik af osteoporose.
Ved DXA foretages som regel måling af BMD i flere regioner (total hofte, collum femoris, columna lumbalis). Som hovedregel lægges den laveste BMD-værdi udtrykt som T-score til grund for vurderingen.

Hvilke fejlkilder kan påvirke DXA-skanning?

Artrose i columna, arteriosclerose i aorta abdominalis, tidligere laminectomi og calciumtabletter i tarmen kan påvirke målingerne. Da artrose i columna er hyppig hos ældre, lægges ofte mest vægt på DXA af hoften hos patienter over ca. 65 år. Ved vitamin D-mangel vil DXA være nedsat på grund af manglende mineralisering af knoglevævet og derfor bør diagnosen osteoporose ikke stilles på baggrund af en DXA foretaget hos en patient med vitamin D-mangel. Patienten bør substitueres med vitamin D og herefter gentages DXA før endelig diagnose kan stilles.

HØRINGSUDKAST

Hvem skal henvises til røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis?

Hvis der er mistanke om sammenfald i columna, fx på grund af rygsmerter, thorcal kyfose eller højdereduktion, bør røntgenundersøgelse af columna overvejes.
Vertebrale sammenfald defineres som reduktion af hvirvelhøjden på mindst 20 %, hvor anden årsag (fx Scheurmanns sygdom) er udelukket. Antallet og sværhedsgraden af sammenfald kvantificeres i beskrivelsen. Det kan være vanskeligt at afgøre, om lettere deformering skyldes Scheurmanns sygdom. I sådanne tilfælde må man foretage en samlet vurdering på baggrund af anamnesen, tidligere røntgenundersøgelser og evt. DXA-skanning.

Hvem skal have foretaget biokemiske undersøgelser?

Alle patienter med osteoporose bør screenes biokemisk for andre sygdomme og for bagvedliggende årsager til knogletab. Typisk foretages følgende analyser:

Alle patienter:
- Hæmoglobin
- S-ALAT
- S-Kalium
- S-Creatinin
- S-Ca (ion)
- S-BASP
- S-25-OH-vitamin-D
- CRP
- TSH.

Mænd:
- S-Testosteron
- S-PSA (hos mænd med frakturer).

Ved vertebral kompressionsfraktur
- M-komponent i serum og urin

Glucocorticoid-behandlede
- S-FSH
- S-LH
- S-Østradiol (kvinder under 50 år)
- S-Testosteron (mænd).

Hvilke differentialdiagnoser er relevante?

Mange sygdomme kan give anledning til knogletab og dermed sekundær osteoporose eller tilstande i knoglevævet, som kan forveksles med primær osteoporose. Nedenstående

HØRINGSUDKAST

tabel er ikke udtømmende. De fleste sygdomme og tilstande, der er nævnt i listen, er imidlertid sjældne.

Knogler

- Vitamin D mangel (Osteomalaci)

Endokrine

- Primær hyperparathyreoidisme
- Thyreotoxicose
- Cushing
- Hypogonadisme
- Hypopituitarisme
- IDDM og NIDDM

Inflammatoriske sygdomme

- Reumatoid artritis
- Crohns sygdom

Arvelige

- Osteogenesis imperfecta
- Cystinuri
- Homocystinuri

Knoglemarv

- Myelomatose
- Leucæmi
- Mastocytose

Gastroinstestinale

- Gastrectomi
- Malabsorption
- Primær biliær cirrose

Immobilisation

Medicin

- Prednison
- Aromatasehæmmere
- Antiandrogen behandling
- Cyclosporin
- Anticonvulsiva

HØRINGSUDKAST

Patienten i almen praksis II: Behandlingsvalg

Hvad er det overordnede formål med osteoporosebehandling?

De overordnede formål med behandling af osteoporose er at:

- Forhindre osteoporotiske frakturer
- Forhindre progression af sygdommen
- Mindske smerter og funktionsnedsættelse efter osteoporotiske frakturer
- Øge patientens sygdomsindsigt og egenomsorg.

BMD er en væsentlig prædiktor for risikoen for fraktur hos den ubehandlede patient. Stigning eller stabilisering af BMD er et vigtigt tegn på behandlingseffekt, men sammenhængen mellem ændring i BMD og reduktion i den fremtidige frakturrisiko er mindre stærk.

Hvilke patienter bør henvises til specialist?

- Patienter, som er kandidater til og ønsker anabol behandling: patienter med ≥ 2 vertebrale frakturer (> 25% højdereduktion) eller 1 vertebral fraktur (> 25% højdereduktion) og T-score < -3, hvor det kan sandsynliggøres, at frakturen er opstået indenfor de seneste 3 år
- Patienter med forværring af osteoporose trods relevant behandling
- Patienter med graviditetsinduceret osteoporose
- Mænd med osteoporose og hypogonadisme
- Patienter med steroidinduceret osteoporose, der ikke tåler peroral bisfosfonat og hvor zoledronsyre ikke kan administreres i praksis
- Patienter < 50 år med alvorlig eller gentagen lavenergifraktur.

Hvilke non-farmakologisk tiltag findes der til frakturprofylakse?

Non-farmakologisk frakturprofylakse bygger på følgende:

- Livsstilsintervention i form af en optimeret kostsammensætning, kosttilskud, øget fysisk aktivitet, faldforebyggelse, brug af hoftebeskyttere, rygeafvænning og moderat alkoholforbrug (se afsnit Forebyggelse på det samfundsmæssige plan).
- Sygdomme, der medfører øget risiko for udvikling af osteoporose, behandles optimalt for at mindske risikoen for udvikling eller forværring af eksisterende osteoporose (se afsnit Patienten i almen praksis I: første henvendelse).
- I forbindelse med behandling af andre sygdomme, bør vælges lægemidler, der ikke er associeret med en øget risiko for fraktur, når dette er muligt. F.eks. bør systemisk steroidbehanling i vides mulige omfang undgås og thiaziddiuretika bør foretrækkes frem for loopdiuretika.

Den non-farmakologiske intervention kan i stor udstrækning appliceres på populationsniveau, som primær frakturprofylakse, uden forudgående individuel risikovurdering, hvorved den overordnede forekomst af frakturer i befolkningen kan mindskes.

HØRINGSUDKAST

Hvordan finder jeg ud, hvor meget calcium og D-vitamin min patient får?

Der bør stiles mod en daglig indtagelse af 800-1200 mg calcium. Den intestinale calcium absorption falder med alderen, hvorfor ældre personer bør indtage en større mængde calcium end unge, dog er et dagligt indtag større end ca. 2 gram formentlig uden effekt. Daglig dosis af calciumtilskud kan derfor tilpasses det habituelle indtag af kalk gennem kosten, som anført i faktaboksen nedenfor, hvor det også fremgår at kostens indhold af calcium let kan beregnes.

BOKS 4. Estimering af dagligt calciumindtag fra kosten

Anamnestisk:
Der spørges til hvor mange *portioner med mælkeprodukter* som personen i gennemsnit indtager om dagen i form af:

- Antal glas mælk
- Antal ostemadder
- Antal portioner yoghurt, ymer og lignede mælkeprodukter

Beregning af dagligt kalkindtag:
Calcium (mg/d) = 350 mg + 200 mg x "antal *portioner med mælkeprodukter"*

Hvis portionstørrelsen angives som lille ("et lille glas mælk", "en lille portion ymer" mv) kan man nøjes at gange med 150 mg, hvorimod der ved indtag af store portioner kan ganges med 250 mg

HØRINGSUDKAST

Hvad vides om hoftebeskyttere ved osteoporose?

En metaanalyse, som vurderede effekten ud fra studier, hvor deltagerne blev individuelt randomiseret til brug af hoftebeskyttere eller ej, kunne ikke påvise en effekt på frakturrisiko [xlvii]. Analysen viste dog en mulig frakturbeskyttende effekt, hvis hoftebeskyttere bruges systematisk på plejehjem og institutioner med beboere, som har en meget høj frakturrisiko.

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

(Anbefaling A).

Hvad vides om patientuddannelse og osteoporose?

Undervisning i sygdommens naturhistorie og effekt af non-farmakologisk og farmakologisk behandling må tilskyndes med henblik på at øge patientens sygdomsindsigt, egenomsorg og compliance med både non-farmakologisk og farmakologisk behandling [xlviii].
Anbefalinger. Patientuddannelse bør tilstræbes.

(Anbefaling A og B)

BOKS 5. Non-farmakologisk frakturprofylakse – mænd og kvinder

- **Calcium og D-vitamin:** Et sufficient indtag er vigtigt – Alle med osteoporose eller i risiko herfor tilrådes et dagligt tilskud på 20-40 mikrogam D-vitamin i kombination med calcium:
    - Calcium fra kost < 800 mg/dag: Dagligt tilskud på 800-1000 mg calcium
    - Calcium fra kost > 800 mg/dag: Dagligt tilskud: 400-500 mg calcium
- **Faldforebyggelse:** Foranstaltninger bør iværksættes hos ældre med øget risiko for fald
- **Fysisk aktivitet:** Som frakturprofylakse tilrådes 2-4 timers fysisk aktivitet om uge (½ time dagligt)
- **Alkohol:** Et indtag på mere end 1-2 genstande om dagen frarådes.
- **Rygning:** Der bør tilskyndes til rygeafvænning.
- **Hoftebeskyttere**: Kan være effektive hvis de anvendes til beboere på plejehjem og institutioner med høj frakturrisiko,
- **Patientuddannelse**: Med henblik på at øge sygdomsindsigt, egenomsorg og compliance.

Hvad er det vigtigste ved de enkelte lægemidler, som anvendes til patienter med osteoporose?

Farmakologisk behandling anvendes som sekundær og tertiær frakturprofylakse. I tillæg til den farmakologiske behandling bør de ovenfor anførte non-farmakologiske behandlingsprincipper også anvendes til denne gruppe af patienter.

Lægemidler som anvendes til behandling af osteoporose opdeles i antiresorptive og knogleanabole midler. Hos postmenopausale kvinder og ældre mænd overstiger knogleresorption knogleformation ved hver remodeleringscyklus og medfører knogletab og risiko for fraktur på grund af tab af trabekler og kortikal knogle. Ved antiresorptiv behandling hæmmes rekruttering og aktivering af osteoklasten og derved bremses remodelingsaktiviteten, BMD stabiliseres og risikoen for fraktur reduceres. Antiresorptiv behandling omfatter bisfosfonater, denosumab, SERM og strontium ranelat.
Ved knogleanabol behandling stimuleres knogleformationen og der opstår en positiv balance i hver remodeleringscyklus. Behandlingen medfører derfor øget BMD og mindsket frakturrisiko. PTH-analogen teriparatid er den eneste godkendte knogleanabole behandling.

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

Bisfosfonater

HØRINGSUDK

Bisfosfonater har dokumenteret effekt ved behandling af postmenopausal og senil osteoporose om end graden af dokumentation varierer præparaterne imellem [xlix] [l]. I tabel 2 er anført de præparater, som kan anvendes til behandling af osteoporose i Danmark med angivelse af dokumenteret effekt på forskellige typer af frakturer

(Anbefaling A).

Flere af præparaterne er vist at kunne forebygge frakturer hos mænd (alendronat og zoledronsyre) [li] og ved glukokortikoidinduceret osteoporose (risedronat, alendronat og zoledronsyre). Der er desuden dokumenteret reduceret mortalitet hos patienter med tidligere hoftenære frakturer ved behandling med zoledronsyre [lii].

Effekter på BMD	Behandlingen forårsager en stigning i BMD som typisk andrager 5-9 % i columna lumbalis og 2-6 % i hofteregion efter 3 års behandling.
Virkningsmekanisme	Bisfosfonaterne virker antiresorptivt, idet de nedsætter rekruttering og aktivitivitet af osteoklasterne og dermed knogleomsætningen.
Behandlingsregimer	Perorale præparater kan administreres én gang om dagen eller én gang om ugen (alendronat og risedronat) eller én gang om måneden (ibandronat). Som intravenøst administrerede kan præparaterne indgives enten hver 3. måned (ibandronat, som en injektion) eller én gang om året (zoledronsyre, som en infusion over 15-30 minutter). Ved peroral behandling bør ugentlig eller månedlig administration foretrækkes for at øge compliance. For alle bisfosfonater er absorptionen fra gastrointestinalkanalen særdeles ringe (<1%). Det er derfor af stor betydning at patienter instrueres i at faste forud og ½-1 time efter tabletindtagelse. Intravenøs administration anvendes i de fleste tilfælde kun når en patient ikke tåler peroral behandling eller for at sikre compliance.
Bivirkninger	Gastrointestinale gener. Influenzalignede symptomer i form af hovedpine og smerter fra bevægeapparatet kan forekomme ved peroral behandling, men forekommer hyppigere ved intravenøs administration, hvor der også kan opstå febrilia af nogle dages varighed. Hyppigheden af de influenzalignede symptomer aftager sædvanligvis ved gentagne administrationer. Aseptisk kæbenekrose og atypiske subtrochanteriske femur frakturer er beskrevet i meget sjældne tilfælde (1/10.000-1/100.000) hos patienter i behandling med bisfosfonater for osteoporose [liii] [liv]. Bisfosfonater udskilles renalt og bør ikke anvendes til patienter med svær nedsat nyrefunktion (creatinin clearence < 30 ml/min). Ved svær mangel på D-vitamin (p-25-OH-D < 25 nmol/l) kan behandling med bisfosfonater forårsage forsinket eller manglende opheling af osteomalaci, hvorfor evt. vitamin D-mangel bør korrigeres inden behandlingen iværksættes.

HØRINGSUDKAST

Behandlingsvarighed:	Bisfosfonater adhærerer til knoglevævet og har derfor en meget lang (år) halveringstid i knoglevævet. På den baggrund har det været overvejet om behandlingen kan pauseres. Dette er kun undersøgt for alendronat og zoledronsyre. Hos patienter uden tidligere fraktur, som har været i behandling med alendronat mere end 5 år eller zoledronsyre i mere end 3 år og har T-score bedre end -2,5 i hoften kan pause med behandlingen overvejes. Patienten følges med DXA hvert andet år og behandlingen genoptages ved signifikant faldende BMD [lv lvi lvii]. For de øvrige bisfosfonater kan behandlingspause ikke anbefales med den nuværende viden. Der er ingen evidens for at bisfosfonater har en begrænset virkningsvarighed. Hvis patienten skønnes fortsat at have en høj risiko for fraktur, fx pga fortsat lav BMD, nylig fraktur eller vedvarende prednisolonbehandling bør behandlingen fortsættes. IRF har i januar 2012 udsendt et nyhedsbrev om langtidsbehandling af osteoporosepatienter med bifosfonater. IRF påpeger, at de foreliggende studier fra godkendelsen af bifosfonater har en varighed på op til fire år. Den manglende viden om langtidsbehandling bør derfor have konsekvenser for overvejelser om, hvorvidt fordelene ved behandlingen overstiger de mulige risici. IRF indskærper desuden behovet for, at de behandlende læger indberetter symptomer på mulige langtidsbivirkninger som fx kæbeosteonekrose og atypiske brud.
Samlet vurdering	Bisfosfonater har en veldokumenteret effekt ved de fleste former af osteoporose, og har en acceptabel bivirkningsprofil. Behandling med alendronat og risedronat er veldokumenteret og relativt prisbilligt, hvorfor disse præparater i de fleste tilfælde kan anbefales som førstevalg.

Denosumab

Denosumab er et humant antistof mod RANKL, som stimulerer rekruttering og aktivering af osteoklaster. Denosumab har dokumenteret effekt mod vertebrale, non-vertebrale og hofte frakturer hos kvinder med osteoporose [lviii].

(Anbefaling A).

Denosumab er også vist at forebygge frakturer hos mænd med prostatacancer, der er orchiectomerede eller i medicinsk anti-androgen behandling [lix].

(Anbefaling A).

Hos mænd med osteoporose er denosumab vist at have samme effekt på BMD som hos postmenopausale kvinder [lx].

(Anbefaling A)

Effekten ved glukokortikoid induceret osteoporose er ikke undersøgt.

HØRINGSUDKAST

Effekter på BMD	Behandlingen forårsager en stigning i BMD på 9 % i columna lumbalis og 6 % i hofteregion efter 3 års behandling.
Virkningsmekanisme	Denosumab virker antiresorptivt, idet det nedsætter rekruttering og aktivitivitet af osteoklasterne og dermed knogleomsætningen.
Behandlingsregimer	Denosumab administreres som en subkutan injektion hver 6. måned. I modsætning til bisfosfonater er der ikke effekt af behandlingen udover de 6 måneder, hvorfor det bør sikres at behandlingen gives hver 6. måned.
Bivirkninger	Hududslæt, infektioner, obstipation, mavesmerter og erysipelas. Ved svær mangel på D-vitamin (p-25-OH-D < 25 nmol/l) bør dette korrigeres inden behandling med denosumab iværksættes. Aseptisk kæbenekrose og atypiske subtrochanteriske femur frakturer er beskrevet hos patienter i behandling med denosumab for osteoporose
Samlet vurdering	Denosumab har en veldokumenteret effekt hos kvinder med osteoporose, og har en acceptabel bivirkningsprofil.

Selektiv Estrogen Receptor Modulerende stoffer (SERM)

Der findes kun et SERM præparat til behandling af osteoporose i Danmark. Raloxifen er i kliniske studier vist at kunne reducere forekomsten af vertebrale, men ikke non-vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinder [lxi] [lxii] [lxiii].

(Anbefaling A)

Raloxifen reducerer desuden forekomsten af østrogen receptor positiv brystkræft med 76-90 % [lxiv]. Effekten ved glukokortikoid induceret osteoporose er ikke undersøgt.

Effekter på BMD	Behandlingen forårsager en stigning i BMD, som typisk andrager 3 % i columna lumbalis og 1-2 % i hofteregion efter 3 års behandling.
Virkningsmekanisme	Raloxifen nedsætter knogleresorptionen via en hæmmende effekt på osteoklast rekruttering og aktivitet, i lighed med østrogen.
Behandlingsregimer	Raloxifen administreres som tablet á 60 mg dagligt.
Bivirkninger	Hedeture, lægkramper, perifere ødemer og venøse tromboemboliske tilfælde (DVT) samt en øget risiko for et fatalt forløb ved cerebralt infarkt hos kvinder med hjerte-kar sygdom eller risiko herfor [lxv]. Derfor tilrådes forsigtighed ved brug hos kvinder over 70 år. Tillige anbefales pausering i 1 uge forud for immobilisation, som længerevarende flyrejse og større operationer.
Samlet vurdering	I en sammenlignede undersøgelse mellem raloxifen og alendronat, fandtes raloxifen at hæmme knogleomsætningen i mindre grad end alendronat og give en mindre stigning i BMD [lxvi]. På baggrund af dette studie og den manglende dokumentation for forebyggende effekt mod perifere frakturer, må raloxifen antages at være en lidt svagere antiresorptiv behandling end de kraftigst virkende bisfosfonater. Dette, kombineret med en relativ høj

HØRINGSUDKAST

	behandlingspris, gør at brugen af raloxifen kun i udvalgte tilfælde kan anbefales

Strontiumranelat

Strontiumranelat er i kliniske studier vist at kunne reducere forekomsten af vertebrale og non-vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinder [lxvii].

(Anbefales ikke)

Hos mænd med osteoporose er strontiumranelat vist at have samme effekt på BMD som hos postmenopausale kvinder [lxviii]).

(Anbefales ikke)

Effekten ved glucokortikoid induceret osteoporose er ikke undersøgt.

Effekter på BMD	Behandlingen fører til en markant (9-14 %) stigning i BMD. En stor del af ændringen (50-75 %) skyldes, at strontium har en højere molekylvægt end calcium, hvorfor indlejringen af strontium i knoglevævet fører til en større afsvækning af røntgenstrålerne ved DXA, og dermed et højere estimat af BMD. Der kan korrigeres herfor ved at dividere den procentuelle stigning i BMD med en faktor 2-3. En stigning i BMD må derfor forventes hos alle kompliante patienter.
Virkningsmekanisme	Strontiumranelats præcise virkningsmekanisme er ukendt.
Behandlingsregime	Strontiumranelat administreres dagligt som et granulat á 2 gram, som opslemmes i vand. Det anbefales at tage strontiumranelat ved sengetid forudgået af 2 timers faste. Tillige anbefales faste i 2 timer efter indtag af strontium.
Bivirkninger:	Øget risiko for kardiovaskulær sygdom herunder AMI, hvorfor behandlingen kun bør anvendes hos patienter med svær osteoporose, som ikke tåler andre behandlinger og er uden kendt hjerte/kar sygdom eller har hypertension, der ikke er velkontrolleret. Øget risiko for dyb venetrombose, hvorfor behandlingen er kontraindiceret hos patienter med tidligere venøs tromboemboli, øget risiko herfor eller som er immobiliserede. Tillige anbefales pausering i 1 uge forud for immobilisation, som længerevarende flyrejse og større operationer. Kvalme, diarré. Forhøjet p-kreatinkinase. CNS symptomer i form af hovedpine, hukommelsesbesvær, sedation og kramper. I meget sjældne tilfælde (1 ud af 35.000 behandlede) er der beskrevet en alvorlig allergisk reaktion i form af DRESS syndrom (Drug Rash with Eosiophilic Systemic Symptom) som er opstået 3 og 6 uger efter behandlingens start med hududslæt ledsaget af feber, hævede kirtler og beskadigelse af lever og nyrer med døden til følge hos enkelte patienter.
Samlet vurdering	Strontiumranelat har dokumenteret effekt overfor vertebrale og non-vertebrale frakturer, men ikke hoftenære frakturer hos postmenopausale kvinder. Dette, sammenholdt med dets bivirkningsprofil, gør at strontiumranelat kun i få, udvalgte tilfælde kan anvendes.

HØRINGSUDKAST

Parathyreoideahormon analog

PTH-analogen PTH(1-34), teriparatid (kun godkendt til sygehusbehandling) er i kliniske studier vist at medføre en signifikant reduceret risiko for vertebrale og non-vertebrale frakturer ved postmenopausal osteoporose [lxix] [lxx]

(Anbefaling A)

og for vertebrale frakturer ved glukokortikoid induceret osteoporose [lxxi] [lxxii].

(Anbefaling A)

Effekter på BMD	18 måneders behandling fører til en markant stigning i BMD i såvel columna (7-10 %) som i hofteregionen (2-2,5 %).
Virkningsmekanisme	Intermitterende administration af PTH stimulerer osteoblaster og medfører derfor en positiv balance mellem knogleresorption og formation.
Behandlingsregime	Teriparatid administreres som én daglig subkutan injektion på 20 mikrog. Injektionen foregår ved hjælp af en særlig injektionspen (i lighed med insulin). Behandlingen er begrænset til 24 måneder. Efter endt knogleanabol behandling bør der efterfølgende gives behandling med et antiresorptiv middel. Ved skift fra antiresorptiv behandling kan behandling med teriparatid iværksættes umiddelbart, men anabol og antiresorptiv behandling bør ikke gives samtidigt.
Indikation	Behandlingen er forbeholdt patienter med eksisterende vertebrale frakturer. Den vertebrale fraktur skal medføre en højdereduktion af den pågældende hvirvel med 25 % (bedømt på røntgen af columna thoracolumbalis) og skal anamnestisk være opstået indenfor de seneste 3 år. Hvis patienten har to eller flere vertebrale frakturer kan behandlingen umiddelbart overvejes, hvis patienten kun har en vertebral fraktur skal T-score, bedømt ved DXA undersøgelse, være < -3 i enten ryg eller hofte. Behandlingen skal iværksættes af speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri eller intern medicin.
Bivirkninger	Hyppige bivirkninger er palpitationer, svimmelhed, hovedpine og træthed. Disse kan ofte tilskrives hyperkalcæmi som er en almindelig bivirkning. Ved hyperkalcæmi skal tilskud med calciumpræparater primært seponeres. Ved fortsat hyperkalcæmi kan det forsøges kun at administrere medicinen hver anden dag. Mere sjældne bivirkninger inkluderer reaktioner på indstiksstedet, opkastning, dyspepsi, obstipation, diarré, smerter i ekstremiteter og knoglesmerter. Depression er en sjælden, men potentiel alvorlig bivirkning.
Samlet vurdering	Behandling med teriparatid reducerer effektivt risikoen for vertebrale frakturer og bør overvejes som førstevalgsbehandling til patienter med svær osteoporose, dvs eksisterende vertebrale frakturer.

HØRINGSUDKAST

Andre midler mod osteoporose

Postmenopausal hormonsubstitution (HRT)

Flere metaanalyser har dokumenteret, at HRT øger BMD og reducerer risikoen for vertebrale, non-vertebrale og hofte-frakturer [lxxiii].

(Anbefaling A).

Bivirkningerne i form af brystkræft, blodpropper i hjerte, hjerne og dybe vener medfører, at præparaterne ikke længere anbefales til behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder [lxxiv]. Yngre kvinder med primær eller sekundær amenoré kan behandles med HRT frem til det forventede menopausetidspunkt.

Testosteron

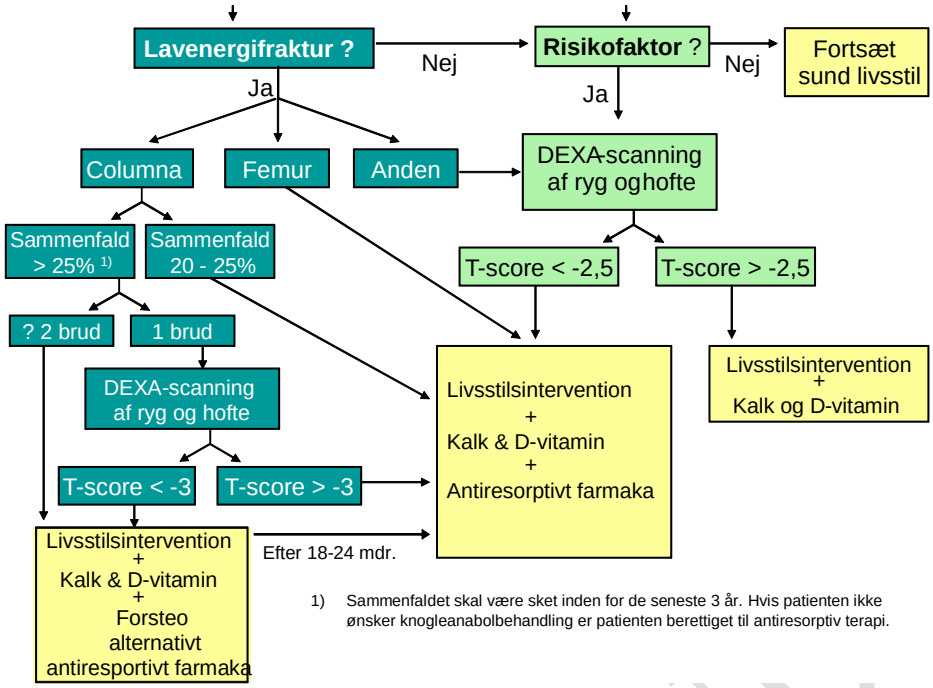
Der er ikke dokumenteret reduktion af frakturer ved behandling med testosteron hos mænd med osteoporose. Behandling af mandlig hypogonodisme er en specialist opgave.

Hvilke overvejelser kan man gøre sig om osteoporoseudredning udfra viden om patientens risikofaktorer?

Figur 4 viser et flowdiagram, der kan anvendes som vejledning til valg af behandling hos patienter med osteoporose. Patienter i behandling med glukokortikoid udgør en særlig problemstilling og er omtalt særskilt (se afsnit Glukokortikoid induceret osteoporose). Inden der iværksættes behandling anbefales det, at patienten udredes for mulige sekundære årsager til osteoporose (se afsnit Typer af osteoporose). Indikation for og valg af medicinsk behandling bør individualiseres.

Figur 4. Indikation for osteoporosebehandling hos mænd (> 50 år) og postmonopausale kvinder som ikke er i glukokortikoidbehandling. Risikofaktorer er anført i Tabel 1 og 2. Indikation for tilskud med kalk og D-vitamin beror på en individuel vurdering ved alder < 65 år. Alle over 65 år bør tilrådes at tage tilskud (se Faktaboks 4).

HØRINGSUDKAST



1) Sammenfaldet skal være sket inden for de seneste 3 år. Hvis patienten ikke ønsker knogleanabolbehandling er patienten berettiget til antiresorptiv terapi.

Nedenfor er anført behandlingsforslag for forskellige kategorier af patienter. Hvis patienten har en forventet restlevetid på mindre end 1-2 år gives alene calcium og vitamin D. Ved indikation for medicinsk behandling vælges som udgangspunkt et lægemiddel med dokumenteret effekt på den frakturtype, som patienten har pådraget sig, eller som patienten anses for at være i størst risiko for at pådrage sig. Desuden indgår behandlingernes direkte og indirekte omkostninger i grundlaget for de anførte anbefalinger. Der er ikke dokumenteret effekt af samtidig behandling med flere præparater, hvorfor behandlingen tilrettelægges som monoterapi med det bedst egnede præparat. Dog bør den farmakologiske behandling altid kombineres med et dagligt tilskud af 400-1000 mg calcium (afhængig af indtagelse af calcium i kosten) og 40 mikrog D-vitamin. Sundhedsstyrelsen kriterier for tildeling af enkelttilskud til behandlingen er anført i tidligere (se Tabel 2). Vær opmærksom på, at tilskudskriterierne alene er vejledende, hvilket betyder at også andre patienter i særlige tilfælde har mulighed for at opnå tilskud.

Patienter med eksisterende frakturer af columna eller hofte

Patienter, som har haft en lavenergi hofte-eller vertebral fraktur (>20 % højdereduktion af den pågældende hvirvel), har definitorisk osteoporose og anbefales derfor behandling uanset resultatet af DXA. Patienten er også berettiget til enkelttilskud til behandlingen. Når der er muligt, anbefales det dog at udføre DXA med henblik på at følge behandlingseffekten. Frakturpatienter bør udredes som ovenfor anført med henblik på at udelukke sekundære årsager til osteoporose, herunder malign sygdom.

HØRINGSUDKAST

Tilskudsregler til osteoporosemedicin

Hos patienter med en hoftenær lavenergifraktur, ydes der klausuleret tilskud til alendronat.

Efter ansøgning ydes *enkelttilskud* til lægemidler efter en række kriterier, som omfatter tidligere knoglebrud, BMD-målinger og kliniske risikofaktorer, se Sundhedsstyrelsens notat "Vejledende kriterier for enkelttilskud".

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til patienter med en hoftenær lavenergifraktur?

Som førstevalg anbefales behandling med ugetablet alendronat à 70 mg. Som andet valg risedronat á 35 mg, infusion med zoledronsyre à 5 mg intravenøst årligt eller injektion denosumab 60 mg subcutant hver 6. måned.

(Anbefaling A)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til patienter med vertebrale frakturer ?

Hos patienter med svær osteoporose, dvs 2 eller flere vertebrale frakturer (> 25 % højedreduktion) eller én vertebral fraktur (> 25 % højedreduktion) i kombination med svært nedsat BMD (T-score ≤ -3), hvor frakturerne anamnestisk er opstået indenfor de seneste 3 år, anbefales 24 måneders behandling med teriparatid. Efter behandlingens afslutning fortsættes behandlingen med et antiresorptivt lægemiddel, hvor førstevalgspræparat i de fleste tilfælde vil være et bisfosfonat (alendronat).

Hvis en patient ikke ønsker, eller ikke opfylder kriterierne for behandling med et knogleanabolt middel, iværksættes umiddelbart behandling med et antiresorptivt lægemiddel. Som førstevalgspræparat anbefales ugetablet alendronat à 70 mg. Andet valg som hos patienter med hoftefrakturer.

(Anbefaling A)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med andre typer lavenergifrakturer end ryg eller hofte?

Der udføres DXA og ved T-score ≤ -2,5 tilbydes behandling med et antiresorptivt lægemiddel med dokumenteret effekt på perifere frakturer. Som førstevalgspræparat anbefales ugetablet alendronat à 70 mg eller risedronat á 35 mg. Alternativt kan der iværksættes behandling med denosumab eller zoledronsyre.

(Anbefaling A)

HØRINGSUDKAST

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos postmenopausale kvinder og mænd > 50 år med risikofaktorer – men uden lavenergifraktur?

Det anbefales, at patienter med én eller flere risikofaktorer for fraktur (se Tabel 2) undersøges med DXA og tilbydes behandling med et antiresorptivt lægemiddel ved T-score ≤ -2.5. Hos patienter ældre end 65 år anbefales det at vælge et præparat med dokumenteret effekt på hoftenære frakturer. Som førstevalg anbefales ugetablet alendronat à 70 mg eller risedronat á 35 mg, alternativt kan vælges denosumab eller zoledronsyre.

(Anbefaling A)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med sekundær osteoporose?

Hos patienter med sekundær osteoporose (anden end glukokortikoid induceret) (se afsnit Typer af osteoporse), bør en optimal behandling af grundsygdommen altid tilstræbes. Hvis en patient kun har *én* risikofaktor, som er potentiel modificerbar, kan iværksættelse af antiresorptiv behandling evt. afventes. Det kan fx være aktuelt ved sekundær osteoporose som følge af vitamin D mangel, thyreotoxicose, hyperparathyreoidisme, malabsorption og rygning, hvor der er god grund til at forvente at en iværksat behandling af tilstanden (herunder rygestop) vil normalisere knogleomsætningen. I sådan tilfælde anbefales kontrolscanning efter 1-2 år. Hvis T-score efter iværksat behandling af grundsygdommen fortsat er ≤ -2,5 bør antiresorptiv behandling iværksættes. Hos patienter med flere risikofaktorer og T-score ≤ -2,5 må det dog overvejes at iværksætte antiresorptiv behandling umiddelbart.

(Anbefaling D)

Hvilken farmarkologisk behandling kan overvejes hos patienter med præmenopausal østrogenmangel?

Kvinder med naturlig menopause før 45-års alderen kan tilbydes hormonsubstitution frem til det forventede menopausetidspunkt, hvis årsagen til den primære eller sekundære amenoré ikke kan behandles, og der ikke er kontraindikationer mod hormonsubstitution.

(Anbefaling B)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med graviditetsrelateret osteoporose?

Graviditetsinduceret osteoporose er en sjælden tilstand, hvis ætiologi fortsat er uafklaret. Patienten bør henvises til specialafdeling.

(Anbefaling C)

HØRINGSUDKAST

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos mænd med osteoporose?

Ca. 1 ud af 3 tilfælde af osteoporose hos mænd kan tilskrives hypogonadisme, der efter individuel vurdering af specialist i endokrinologi kan behandles med testosteronsubstitution [lxxv] [lxxvi]. Hos mænd uden verificeret hypogonadisme bør testosteron ikke anvendes til behandling af osteoporose – i sådan tilfælde vælges et lægemiddel som har en dokumenteret frakturreducerende effekt hos mænd eller effekt på BMD hos mænd, der er tilsvarende den som er set hos postmenopausale kvinder i studier, hvor der er påvist fraktur reduktion. Som førstevalgspræparat anbefales ugetablet alendronat à 70 mg [lxxvii], alternativt denosumab eller zoledronsyre [reference xxiv, lxxviii]. Mænd med vertebrale frakturer bør vurderes mhp. indikation for knogleanabolbehandling med teriparatid [lxxix]. Hos mænd er der ikke dokumenteret effekt af andre lægemidler mod osteoporose end de ovenfor anførte og strontiumranelat.

(Anbefaling A)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos patienter med osteopeni?

Hos patienter i behandling med glukokortikoid kan der være indikation for iværksættelse af farmakologisk behandling ved T-score ≤ -1,0 (se afsnit Glukokortikoid induceret osteoporose). Hos patienter, som ikke er i behandling med glukokortikoid, er der ikke dokumentation for en frakturreducerende effekt af farmakologisk behandling ved osteopeni (T-score mellem -1,0 og -2,5) [lxxx]. Ved osteopeni bør der tilrådes non-farmakologisk livsstilsintervention

(Anbefaling C)

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes hos præmenopausale kvinder og mænd < 50 år med risikofaktorer – men uden lavenergifraktur?

Præmenopausale kvinder og mænd < 50 år med kliniske risikofaktorer, men uden lavenergifrakturer, bør som hovedregel ikke undersøges for osteoporose, men tilbydes non-farmakologisk profylakse. Hvis der alligevel er foretaget DXA og denne viser T-score ≤ -2,5, bør der foretages biokemisk screening for sekundære årsager til lavt BMD, men der bør som hovedregel ikke startes op med behandling af antiosteoporotiske farmaka.

Hvilken farmakologisk behandling kan overvejes til behandling af osteoporose hos ældre?

Hos patienter ældre end 65 år anbefales det at vælge et præparat med dokumenteret effekt mod hoftenærer frakturer.

(Anbefaling A)

HØRINGSUDKAST

Hvornår kan man forvente effekt af den farmakologiske behandlingen?

For alle behandlinger gælder, at den frakturforebyggende effekt, typisk 30-70 % reduktion af vertebrale frakturer, er fuldt etableret indenfor det første år og derefter stabiliseres. Reduktion af non-vertebrale frakturer, typisk 20-40 %, antages at være lidt langsommere indsættende. For alle behandlinger gælder, at der vil være en initial stigning i BMD. Nogle behandlinger giver en vedvarende stigning i BMD også udover de første år, mens den initiale stigning i BMD for andre behandlinger afløses af en stabilisering.

Glukokortikoid induceret osteoporose

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

Effekter på BMD

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

Frakturrisiko

I en meta-analyse er der påvist en dosis-afhængig øget forekomst af alle typer af frakturer ved systemisk behandling med GK [referencde lxxvii]. Det er estimeret at 30-50 % af patienter i kronisk behandling med systemisk GK vil pådrage sig en fraktur. Danske studier har tillige vist at behandling med topisk appliceret GK, i samme doser som systemisk steroid, øger såvel den overordnede risiko for fraktur som risikoen for hoftenære frakturer [lxxxiv lxxxv]. Efter seponering af GK falder risikoen for fraktur til niveauet før start af GK indenfor 1 år, samtidig stiger BMD, men ikke altid til niveauet før opstart af GK.

Hvilken frakturprofylakse kan overvejes ved behandling med systemisk steroid?

Lavest mulige dosis GK bør anvendes i så kort tid som muligt. Figur 5 viser et flowdiagram, som kan vejlede ved udredning og iværksættelse af frakturprofylakse hos patienter i behandling med systemisk GK. Samtidig med, at der ordineres systemisk GK, bør der iværksættes non-farmakologisk livsstilsintervention, herunder et dagligt tilskud med minimum 800 mg calcium i kombination med 40 mikrog D-vitamin. Ved et lavt habituelt kostindtag af calcium (<800 mg/dag) kan det daglige tilskud øges til 1200 mg calcium. Patienten bør have foretaget DXA og det vurderes, om der er indikation for røntgenundersøgelse af columna thoracolumbalis med henblik på diagnostik af evt. eksisterende vertebrale frakturer. Ved planlagt behandling med prednisolon svarende til mere end 5 mg prednisolon dagligt i 3 måneder, hvilket svarer til en akkumuleret dosis på 450 mg prednisolon årligt, bør der umiddelbart iværksættes farmakologisk antiosteoporotisk behandling allerede ved en T-score $\leq$ -1,0. Patienter med vertebrale frakturer bør vurderes med henblik på mulighed for knogleanabolbehandling med

ORIGINALUDKAST

teriparatid. Ved glukokortikoid induceret osteoporose er der kun dokumenteret effekt af farmakologisk behandling med alendronat, risedronat, zoledronsyre og teriparatid [lxxxvi] [lxxxvii] [lxxxviii].

(Anbefaling A)

Hvilken frakturprofylakse kan overvejes ved behandling med lokalt appliceret steroid?

Patienter i behandling med lokalt appliceret GK bør tilrådes non-farmakologisk livsstilsintervention (se afsnit Hvilke non-farmakologiske tiltag findes der til frakturprofylakse). Ved højdosisbehandling som f.eks. inhalationsbehandling med ≥800 mikrog beclomathason per dag eller brug af stærkt og meget stærkt virkende kutane glukokortikoider i mere end 3 måneder anbefales at sikre patienten indtager 1000-1200 mg calcium og 20-40 mikrog vitamin D og overveje om der bør foretages DXA og iværksættes farmakologisk behandling ved T-score ≤ -2,5.

(Anbefaling C)

Hvorledes bør man følge op på patienter, som behandles med steroid, og hvor længe bør man behandle?

Patienter i behandling med GK bør følges med regelmæssig DXA. Behandling med bisfosfonat bør opretholdes i mindst 1 år efter ophør af behandling med GK. Mange patienter i behandling med GK har også andre risikofaktorer for fraktur, hvorfor der ofte vil være indikation for fortsat behandling med et antiresorptivt lægemiddel efter ophør med GK ved eksisterende osteoporose (BMD T-score < -2.5).

Smertebehandling

Smerte ved osteoporotiske vertebrale frakturer er typisk lokaliseret til frakturniveauet og har meget sjældent radikulære kvaliteter, idet medulla og nerverødder sjældent påvirkes.Ved tegn på nerverodspåvirkning bør patienten udredes for ustabil fraktur og for anden årsag til smerterne. Smerterne opstår ofte akut og aftager som regel over uger til måneder. Ved multiple vertebrale frakturer kan der opstå kroniske smerter.
Smerter ved andre frakturer aftager sædvanligvis betydelig hurtigere på grund af stabilisering af frakturen.

Hvilke overvejelser kan gøres omkring farmakologisk smertebehandling ved frakturer?

Smerter fra vertebrale frakturer kan være vanskelige at behandle og underbehandles ofte [lxxxix]. Der foreligger ingen egentlige undersøgelser af smertebehandling ved osteoporose.

(Anbefaling C)

Hensigten med smertebehandlingen er at opnå et acceptabelt niveau for funktionssmerter. Efter en nylig vertebral fraktur er det sjældent muligt at opnå smertefrihed, når patienten ikke er i hvile, navnlig ikke i de første dage til uger efter frakturen. I denne periode

HØRINGSUDKAST

anbefales hyppige hvil på fladt leje. Indlæggelse til smertebehandling og aflastning kan være nødvendig. Smerter på grund af andre frakturer behandles efter samme strategi.

Hvilke overvejelser kan gøres omkring fysioterapi i forbindelse med smerter som følge af osteoporose?

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

(Anbefaling C)

Hvilke overvejelser kan gøres omkring perkutan vertebroplastik (PV)?

Ved PV injiceres knoglecement transkutant gennem pediklerne ind i det frakturerede hvirvellegeme. PV kan i næsten alle tilfælde udføres i lokalbedøvelse, og patienterne kan mobiliseres efter få timer. Der findes ikke dokumentation for effekt af PV i randomiserede og dobbeltblindede studier [xc] [xci]. Komplikationerne til indgrebet er sjældne, men omfatter alvorlige tilstande som cementudsivning til spinalkanal og rodkanaler, evt. kompliceret med nervekompression, samt cement-lungeemboli og blødninger. PV må indtil videre anses for at være en eksperimentel behandling.

Sociale støtteordninger

Medicintilskud

Ved behandling med antiresorptive eller knogleanabole lægemidler kan der søges om enkelttilskud til behandlingen hos Sundhedsstyrelsen. Kriterierne for at opnå tilskud revideres jævnligt. De aktuelle kriterier er anført både på Sundhedsstyrelsens hjemmeside samt på medicin.dk under de enkelte præparater. Hvis en patients samlede egenbetaling til medicin på årsbasis overstiger 3.830 kr. (år 2015-niveau) bør der tillige søges om kronikertilskud, fx. ved behandling med teriparatid. Der ydes ikke offentligt tilskud til calcium- og D-vitamin præparater, men patienter som er medlem af Sygeforsikringen Danmark kan ofte få refunderet en del af udgiften, hvis præparaterne er udskrevet på recept.

Andre støtteordninger

Ved behov for andre for andre støtteordinger, f.eks. hjælpemidler, genoptræing, rekreationsophold gælder henvises til kommunale, regionale eller private foranstaltninger.

HØRINGSUDKAST

Tabel 3. Dokumenteret effekt (Anbefaling A) på risiko for fraktur af lægemidler som kan anvendes til behandling af osteoporose.

Generisk navn	Handelsnavn	Dokumenteret effekt (evidnsniveau Ia)				
		Vertebrale frakturer	Hoftenære frakturer	Perifere frakturer	Steroidinduceret osteoporose	Osteoporose hos mænd
Alendronat	Alendronat®	+	+	+	+	+
Risedronat	Optinate®	+	+	+	+	
Ibandronat	Bonviva®	+				
Zoledronsyre	Aclasta®	+	+	+	+	+
Denosumab	Prolia®	+	+	+		+[a,b]
Raloxifen	Evista®	+				
Strontiumranelat	Protelos®	+		+		+[a]
Teriparatid	Forsteo®	+		+	+	+[c]

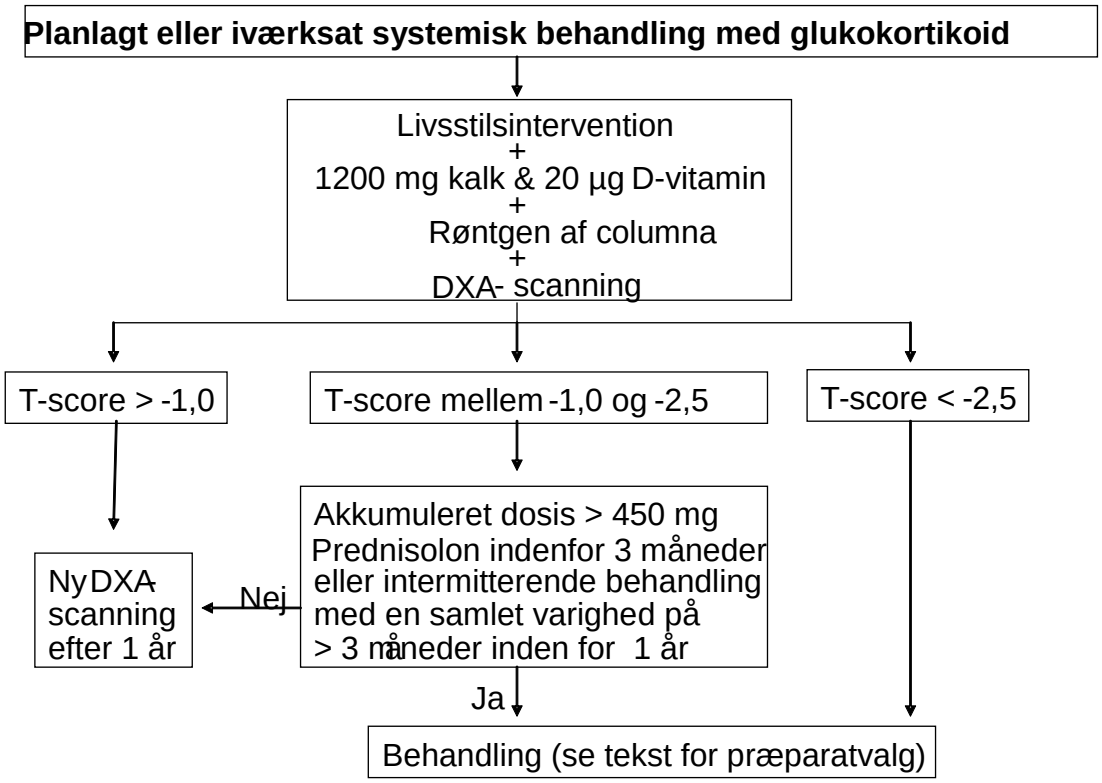
[a]: Der er påvist samme BMD respons hos mænd, som tidligere er vist at have medført frakturreduktion hos kvinder [reference lxiii, reference xlvi].

[b]: Mænd med prostata cancer og medicinsk eller kirurgisk kastration [xcii].

[c]: Mænd og kvinder med steroid induceret osteoporose kombineret [xciii].

HØRINGSUDKAST

Figur 5. Indikation for frakturprofylakse hos mænd og kvinder i behandling med systemisk glukokortikoid.



HØRING

Forslag til kontrolforløb hos den ukomplicerede osteoporosepatient, typisk i behandling med et antiresorptiv lægemiddel.

Til patienter, som starter antiresorptiv behandling kan overvejes kontrol efter ca.:

- **3 måneder** med fokus på evt. bivirkninger, kompliance, enkelttilskud, øvrig medicinering samt vurdering af patientens forståelse og egenomsorg.
- **2 år** med fokus på fornyet DXA-skanning, behandlingseffekt, øvrig medicinering samt vurdering af patients forståelse og egenomsorg.
- **5 år** med fokus på fornyet DXA-skanning, evt. behandlingspause eller -optimering.

Andre kontrolsituationer, fx regelrette årskontroller, beror på et individuelt skøn.

Hos patienter i behandling med denosumab gives injektionen hver 6. måned og der foretages kontrolscanninger som anført ovenfor. Vigtigheden af at injektionsbehandlingen gentages hver 6. måned indskærpes, da virkningen hurtigt aftager hvis der ikke gives en ny injektion. Hvis der under forløbet opstår mistanke om nytilkommet kompressionsfraktur i columna, som vil kunne foranledige skift til knogleanabolbehandling med teriparatid, henvises til røntgen af columna thoracolumbalis.

Behandling med antiresorptive midler er langsigtet. For Alendronat kan overvejes behandlingspause efter 5 år, medmindre knoglemineralindhold fortsat er meget lavt (T-score < -2,5 i hoften) eller frakturrisikoen fortsat skønnes betydeligt fx på grund af ny fraktur i behandlingsperioden eller tidligere hofte- eller vertebrale frakturer. I lighed hermed kan antiresorptiv behandling med zoledronsyre evt. pauseres efter 3 års behandling. Der er ikke evidens for, at andre antiresorptive lægemidler kan pauseres. Hvis der holdes pause, tilrådes kontrolskanning med 2 års interval.
IRF har gjort opmærksom på den manglende viden om mulige bivirkninger udover 4-5 års behandling (se afsnit om Bisfosfonater). Det er derfor vigtigt før behandling og løbende under behandlingen at overveje fordele og ulemper, herunder multimorbiditet og deraf følgende polyfarmaci.

3 måneders kontrol (hos læge eller sygeplejerske)
Dialog om:

- compliance; indtages den anti-osteoporotiske samt kalk og D-vitamintilskud korrekt.
- Bivirkninger
- motivation for at fortsætte den medicinske behandling
- KRAM faktorer i forhold til osteoporose
- eventuel smertebehandling i forhold til osteoporose
- patientens øvrige medicinering
- patiens øvrige egenomsorg og forståelse af osteoporose.

Det kontrolleres, om patienten har modtaget enkelt tilskud.

HØRINGSUDKAST

2 års kontrol (status kontrol) (hos lægen)
Patienten informeres om ny henvisning til DXA scanning. Når DXA scanningssvar foreligger:

- Ved tilfredsstillende behandlingsresultat fortsættes den medicinske behandling, og patienten anbefales en ny DXA-scanning efter 2-3 år

- Ved utilfredsstillende behandlingsresultat ændres behandling (se afsnit Hvordan vurderes om der er behandlingssvigt?)

Dialog om:

- Compliance: indtages den anti-osteoporotiske samt kalk og D-vitamin tilskud korrekt
- Bivirkninger
- Motivation for at fortsætte den medicinske behandling
- KRAM faktorer i forhold til osteoporose
- Eventuel smertebehandling i forhold til osteoporose
- Patientens øvrige medicinering
- Patientens øvrige egenomsorg og forståelse af osteoporose.

5 års kontrol (status kontrol) (hos lægen)

Patienten informeres om ny henvisning til DXA scanning. Når DXA scannings svar foreligger tages stilling til, om der skal overvejes behandlingspause. Hvis der holdes pause, tilrådes kontrolskanning med 2 års interval.

Dialog om:

- KRAM faktorer i forhold til osteoporose
- Eventuel smertebehandling i forhold til osteoporose
- Patientens øvrige medicinering
- Patientens øvrige egenomsorg og forståelse af osteoporose

Forslag til kontrolforløb hos patienter som får prednisolon

Ved fortsat behandling med prednisolon kan der være behov for hyppigere kontrol (fx årlig DXA afhængig af udgangsværdien). Dette med henblik på eventuelt behandlingsskift, hvis der indtræder fald i knoglemineralindholdet eller opstår frakturer.
Behandling med bisfosfonat bør opretholdes i mindst 1 år efter ophør af behandling med prednisolon. Mange patienter i behandling med prednisolon har også andre risikofaktorer for fraktur, hvorfor der ofte vil være indikation for fortsat behandling med et antiresorptivt lægemiddel efter ophør med GK ved eksisterende osteoporose (BMD T-score < -2.5).

Forslag til kontrolforløb hos patienter med fortsat risiko for udvikling af osteoporose

Kontrol af patienter med fortsat risiko for udvikling af osteoporose, hvor der ikke er konstateret en behandlingskrævende osteoporose., fx ved tilstande der kan medføre

HØRINGSUDKAST

sekundær osteoporose. Disse patienter udgør en meget uens gruppe. Mange vil have en kronisk lidelse, som i sig selv beretter til en årlig kontrol, hvor risikoen for osteoporose eventuelt kan genovervejes.
Det er vigtigt at diskutere muligheden for en knoglevenlig livsstil, med tilstrækkelig med motion, fornuftig kost med D-vitamin og kalk. Hvis ikke der er grund til en fast årlig kontrol på grund af anden lidelse, kan en ny kontrol eventuelt aftales, men kan ligge 5 eller 10 år frem i tiden, afhængigt af den persisterende risikofaktor for udvikling af osteoporose. Det er vigtigt at styrke patienten i, at der er handlemuligheder, og så vidt muligt ikke noget, der skal hæmme deres livsførelse.

Uddybning af de opfølgende kontroller med speciel fokus på behandlingssvigt og behandlingsvarighed

Hvordan vurderes behandlingseffekten?

DXA skanning

Det er vigtigt at dokumentere over for patienten at behandlingen virker. Det anbefales derfor at patienter i behandling for osteoporose følges med en DXA-scanning hvert 2-3 år . (Anbefaling C)

D-vitamin status

Optimal D-vitamin status hos osteoporosepatienter anses at være plasma 25OHD på 75-110 nmol/l. Værdien skal om vinteren som minimum være > 50 nmol/l (Sundhedsstyrelsen. *Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel*. (2010) København, Sundhedsstyrelsen.)

Hvordan vurderes det, om der er behandlingssvigt?

Behandlingssvigt kan tidligst vurderes efter 12 måneders behandling. Én nyopstået fraktur er ikke nødvendigvis udtryk for behandlingssvigt. Behandlingssvigt kan inddeles i:

- *Absolut behandlingssvigt:* Hvis BMD er faldet med mere end ca. 3 % i ryg eller 5 % i *total hip* under behandlingen eller hvis patienten har pådraget sig 2 eller flere klinisk betydningsfulde frakturer. Hvis der ikke er nogen oplagt forklaring på den manglende effekt (nedsat compliance eller and modificerbar sygdom eller behandling) bør der skiftes til en anden behandling (evt. i.v.-administration (bisfosfonat) eller subkutan administration (denosumab).
- *Relativt behandlingssvigt:* Hvis BMD måles til mindre end udgangsværdien, men faldet ikke er så udtalt som ovenfor, samt manglende stigning under behandling med strontiumranelat kan opfattes som relativt behandlingssvigt

Ved behandlingssvigt bør følgende forhold overvejes:

- Er der tale om nedsat compliance (receptfornyelse)?

HØRINGSUDKAST

- Kan overholdelse af behandlingen bedres ved præparatskift eller ændret doseringsmønster?
- Kan patienten have en ikke erkendt sekundær årsag til osteoporose?
- Er der behov for at konferere patienten med en specialafdeling.

Compliance

Patientens forståelse af tilstanden, effekt og bivirkninger ved behandling, og fulde accept af eventuel behandling er afgørende. Det er meget forskelligt, hvor meget patienterne ønsker og kan huske på forskellige tidspunkter, og der skal derfor altid være mulighed for at komme til ny konsultation for at diskutere tvivlspørgsmål.

Som ved andre kroniske sygdomme med ingen, få eller vekslende grad af symptomer er compliance med medicinsk behandling af osteoporose ikke god [xciv].

Patienter, der har dårlig compliance, har en nedsat effekt af behandlingen, både målt som reduktion af knogleomsætning, stigning i BMD og reduktion af frakturrisiko [xcv] [xcvi]. Administrationsform og ikke mindst -hyppighed er af afgørende betydning for patienternes compliance, men selv med ugentlig eller månedlig dosering er compliance i mange tilfælde ikke god nok til at patienterne opnår den effekt af behandlingen, som kan forventes på baggrund af de kliniske studier [reference lxxxix], [xcvii].

Følgende forhold kan bedre compliance:
- At man finder den rigtige behandling til den enkelte patient og om muligt delagtiggør patienten i valget af behandlingen
- At man informerer om mulighed for at skifte præparat i behandlingsforløbet
- At der fastlægges samtaler med læge eller sygeplejerske i behandlingsforløbet og ved indløsning af recept
- DXA undersøgelse, også af patienter med frakturer, der i sig selv er diagnostiske for osteoporose (hofte eller ryg) med henblik på behandlingseffekt eller behandlingssvigt.

Kunne der overvejes behandlingsskift på grund af alder?

Hos patienter, der er ældre end 65-70 år, anbefales det at vælge et præparat med dokumenteret effekt på hoftenærer frakturer, dvs. raloxifen og ibandronat udskiftes med alendronat, risedronat eller zoledronsyre.

Hvor lang er den optimale behandlingsvarighed?

Den optimale behandlingsvarighed af patienter med osteoporose er fortsat uafklaret.
(se afsnit Uddybning af de opfølgende kontroller med speciel fokus på behandlingssvigt og behandlingsvarighed).

HØRINGSUDKAST

Hvorledes kan organiseringen af osteoporose i almen praksis kvalitetssikres?

Der findes i dag ikke kvalitetsindikatorer indenfor osteoporose, som det kendes fra fx diabetes. For patienter med frakturer, i behandling med glukokortikoider samt påvist osteoporose vil det vha. diagnosekodning og link-modulet være muligt at følge retningslinjer for osteoporose inkl. anbefalingerne i denne vejledning.

For at identificere patienter i prednisolon behandling og patienter med brud, kan man via de enkelte lægesystemers statistikmoduler udfra medicin og eller diagnose finde de pågældende patienter. Praksis kan herefter opbygge et set-up som følger anbefalingerne i denne vejledning.

Sundhedsøkonomi

Når det gælder interventioner med lægemidler til osteoporose understøtter de nuværende medicintilskudsregler omkostningseffektive interventions strategier [xcviii]. Når det gælder de non-farmakologisk interventioner, er der ikke lavet danske undersøgelser, der kan belyse omkostningseffektiviteten.

.

Ressourcer

Gode ressourcer i forbindelse med information om osteoporose er IRF, Dansk Knoglemedicinsk Selskab, Dansk Endokrinologisk Selskab, Sundhedsstyrelsen, Lægehåndbogen, Månedsskrift for almen praksis, regionerne samt specialafdelingerne.

Ydelseskoder

Osteoporose er en kronisk sygdom og er en af de 8 folkesygdomme. Den falder derfor naturligt ind i ydelserne omkring statuskontrol for kronikere. Endelig vil en vurdering af osteoporose være helt naturlig i forbindelse med det opsøgende hjemmebesøg.

HØRINGSUDKAST

[i] Anon Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-650.

[ii] Kanis J A, Melton LJ, III, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-1141.

[iii] McLellan A R, Gallacher SJ, Fraser M et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2003; 14: 1028-1034.

[iv] Krall E A, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. J Bone Miner Res 1993; 8: 1-9.

[v] Makovey J, Nguyen TV, Naganathan V et al. Genetic Effects on Bone Loss in Peri- and Postmenopausal Women: A Longitudinal Twin Study. Journal of Bone and Mineral Research 2007; 22: 1773-1780.

[vi] Pocock N A, Eisman JA, Hopper JL et al. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. The Journal of Clinical Investigation 1987; 80: 706-710.

[vii] Riggs B L, O'Fallon WM, Muhs J et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. J Bone Miner Res 1998; 13: 168-174.

[viii] Riggs B L, Khosla S, Melton LJ, III. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. Endocrine Reviews 2002; 23: 279-302.

[ix] Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. J Bone Miner Res 2005; 20: 1185-1194.

[x] Leslie W D, Tsang JF, Caetano PA et al. Effectiveness of Bone Density Measurement for Predicting Osteoporotic Fractures in Clinical Practice. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2007; 92: 77-81.

[xi] Mosekilde L, Torring O, Rejnmark L. Emerging Anabolic Treatments in Osteoporosis. Curr Drug Saf 2011; 6: 62-74.

[xii] Rejnmark L, Mosekilde L. New and Emerging Antiresorptive Treatments in Osteoporosis. Curr Drug Saf 2011; 6: 75-88.

[xiii] Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Denosumab er en ny effektiv osteoporosebehandling. Ugeskr Laeger 2011; 173: 346-349.

[xiv] Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. Osteoporosis International 1996; 6: 345-354.

[xv] Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 2003; 32: 115-34, vii.

[xvi] .Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. Osteoporos Int 2005; 16: 134-141.

[xvii] Cummings S R, Kelsey JL, Nevitt MC et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev 1985; 7: 178-208.

[xviii] Rubin K, Abrahamsen B, Hermann A et al. Prevalence of risk factors for fractures and use of DXA scanning in Danish women. A regional population-based study. Osteoporosis International 2010; 1-9.

[xix] van Staa T P, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. QJM 2000; 93: 105-111.

[xx] Sundhedsstyrelsen. *Faldpatienter i den kliniske hverdag - rådgivning fra Sundhedsstyrelsen*. (2006) 1.0 ed. København, Sundhedsstyrelsen.

HØRINGSUDKAST

[xxi] Sundhedsstyrelsen. *Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel*. (2010) København, Sundhedsstyrelsen.

[xxii] Mazess, R.B. & Whedon, G.D. (1983) Immobilization and bone. *Calcif Tissue Int*, **35,** 265-267.

[xxiii] Tinetti, M.E. (1986) Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, **34,** 119-126.

[xxiv] Gregg, E.W., Pereira, M.A. & Caspersen, C.J. (2000) Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc*, **48,** 883-893.

[xxv] Englund, U., Nordstr+Âm, P., Nilsson, J., Bucht, G., Bj+Ârnstig, U., Hallmans, G., Svensson, O. & Pettersson, U. (2011) Physical activity in middle-aged women and hip fracture risk: the UFO study. *Osteoporosis International*, **22,** 499-505.

[xxvi] Hoidrup, S., Sorensen, T.I., Stroger, U., Lauritzen, J.B., Schroll, M. & Gronbaek, M. (2001) Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am J Epidemiol*, **154,** 60-68.

[xxvii] Feskanich, D., Willett, W. & Colditz, G. (2002) Walking and Leisure-Time Activity and Risk of Hip Fracture in Postmenopausal Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **288,** 2300-2306.

[xxviii] Vestergaard, P. & Mosekilde, L. (2003) Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med*, **254,** 572-583.

[xxix] Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H., De Laet, C., Eisman, J.A., Fujiwara, S., Kroger, H., McCloskey, E.V., Mellstrom, D., Melton, L.J., Pols, H., Reeve, J., Silman, A. & Tenenhouse, A. (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, **16,** 155-162.

[xxx] Mukamal, K.J., Robbins, J.A., Cauley, J.A., Kern, L.M. & Siscovick, D.S. (2007) Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study. *Osteoporos Int*, **18,** 593-602.

[xxxi] Berg, K.M., Kunins, H.V., Jackson, J.L., Nahvi, S., Chaudhry, A., Harris, K.A., Jr., Malik, R. & Arnsten, J.H. (2008) Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med*, **121,** 406-418.

[xxxii] Turner, R.T. (2000) Skeletal Response to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **24,** 1693-1701.

[xxxiii] Laet, C., Kanis, J., Od+®n, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., Eisman, J., Kroger, H., Fujiwara, S., Garnero, P., McCloskey, E., Mellstrom, D., Melton, L., Meunier, P., Pols, H., Reeve, J., Silman, A. & Tenenhouse, A. (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporosis International*, **16,** 1330-1338.

[xxxiv] Pedersen, A.N., Fagt, S., Groth, M.V., Christensen, T., Biltoft-Jensen, A., Matthiesen, J., et al. *Danskernes kostvaner 2003 - 2008*. (2010) DTU Fødevareinstituttet.

[xxxv] Warensjø, E., Byberg, L., Melhus, H.+., Gedeborg, R., Mallmin, H., Wolk, A. & Michâlsson, K. (2011) Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*, **342**.

[xxxvi] Michaëlsson K, Wolk A, Langenskjöld S, Basu S, Warensjø E, Melhus H, Byberg L. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. BMJ 2014; 349:g6015

HØRINGSUDKAST

[xxxvii] Lips, P. (2001) Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev*, **22,** 477-501.

[xxxviii] Larsen, E.R., Mosekilde, L. & Foldspang, A. (2005) Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res*, **17,** 125-132.

[xxxix] Larsen, E.R., Mosekilde, L. & Foldspang, A. (2004) Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*, **19,** 370-378.

[xl] Tang, B.M., Eslick, G.D., Nowson, C., Smith, C. & Bensoussan, A. (2007) Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *The Lancet*, **370,** 657-666.

[xli]) D.I.P.A.R.T group, Abrahamsen, B., Masud, T., Avenell, A., Anderson, F., Meyer, H.E., Cooper, C., Smith, H., LaCroix, A.Z., Torgerson, D., Johansen, A., Jackson, R., Rejnmark, L., Wactawski-Wende, J., Brixen, K., Mosekilde, L., Robbins, J.A. & Francis, R.M. (2010) Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ*, **340,**p. b5463.

[xlii] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341:c3691

[xliii] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Womens Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. BMJ 2011; 342:d2040

[xliv] Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, Salovaara K, Cooper C, Smith HE, Jacobs E, Torgerson D, Jackson RD, Manson JE, Brixen K, Mosekilde L, Robbins JA, Francis RM, Abrahamsen B. Vitamin D with Calcium Reduces Mortality: Patient Level Pooled Analysis of 70,528 Patients from Eight Major Vitamin D Trials. J Clin Endocrin Metab 2012; 97:2670-2681

[xlv] Sundhedsstyrelsen. *Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel*. (2010) København, Sundhedsstyrelsen.

[xlvi] Cashman, K.D., Hill, T.R., Lucey, A.J., Taylor, N., Seamans, K.M., Muldowney, S., FitzGerald, A.P., Flynn, A., Barnes, M.S., Horigan, G., Bonham, M.P., Duffy, E.M., Strain, J.J., Wallace, J.M. & Kiely, M. (2008) Estimation of the dietary requirement for vitamin D in h
ealthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, **88,** 1535-1542.

[xlvii] Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ 2003 Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. Cochrane Database Syst Rev:CD001255.

[xlviii] Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, Knold B, Nissen N, Brixen K 2010 Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. Patient Educ Couns 81:155-160.

[xlix] Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G 2002 II. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. Endocr Rev 23:508-516.

[l] Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G 2002 III. Meta-Analysis of Risedronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Rev 23:517-523.

HØRINGSUDKAST

[li] **Boonen** S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, **Langdahl** B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R, Eriksen E, Brixen K, Russo L, Claessens F, Papanastasiou P, Antunez O, Su G, Bucci-Rechtweg C, Hruska J, Incera E, Vanderschueren D, Orwoll E. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N Engl J Med. 2012 367(18):1714-23.

[lii] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S, the HORIZON Recurrent Fracture Trial 2007 Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 357:1799-1809.

[liii] Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG 2000 Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of Bone and Mineral Research 0:1-45.

[liv] Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M 2010 Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res

[lv] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR 2006 Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 296:2927-2938.

[lvi] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM 2010 Efficay of continued Alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. J Bone Miner Res 25:976-982.

[lvii] Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzycky ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res. 2012 Feb;27(2):243-54.PMID:22161728

[lviii] Cummings SR, San Martin J, McCLung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C 2009 Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 361:756-765.

[lix] Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C 2009 Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361:745-755.

[lx] Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density.J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):3161-9. PMID:22723310

[lxi] Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR 1999 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 282:637-645.

HORIZON-PFT

[lxii] Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G 2002 IV. Meta-Analysis of Raloxifene for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Rev 23:524-528.

[lxiii] Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR 2005 Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. Journal of Bone and Mineral Research 20:1514-1524.

[lxiv] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC 1999 The Effect of Raloxifene on Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results From the MORE Randomized Trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association 281:2189-2197.

[lxv] Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK, the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators 2006 Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J Med 355:125-137.

[lxvi] Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriendos J, Gaines K, Verbruggen N, Melton ME 2004 Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. J Intern Med 255:503-511.

[lxvii] O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY 2006 Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 3:CD005326.

[lxviii] Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, Goemaere S, Josse R, Palacios S, Ringe JD, Felsenberg D, Boonen S. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;98(2):592-601. PMID: 23341486

[lxix] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH 2001 Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434-1441.

[lxx] Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB, for the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group* 2007 Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Randomized Trial. Ann Intern Med 146:326-339.

[lxxi] Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R 2007 Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 357:2028-2039.

[lxxii] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR 2009 Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum 60:3346-3355.

[lxxiii] Torgerson DJ, Bell-Syer SE 2001 Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 285:2891-2897.

[lxxiv] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J 2002 Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 288:321-333.

HORNGUIDANCE

[lxxv] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention DaT 2001 Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA: The Journal of the American Medical Association 285:785-795.

[lxxvi] Rhoden EL, Morgentaler A 2004 Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. N Engl J Med 350:482-492.

[lxxvii] Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A 2000 Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 343:604-610.

[lxxviii] Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C 2009 Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361:745-755.

[lxxix] Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA 2003 The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 18:9-17.

[lxxx] Khosla S, Melton LJ, III 2007 Osteopenia. N Engl J Med 356:2293-2300.

[lxxxi] Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian J 2007 Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporosis International 18:1319-1328.

[lxxxii] Gennari C, Imbimbo B 1985 Effects of prednisone and deflazacort on vertebral bone mass. Calcif Tissue Int 37:592-593.

[lxxxiii] Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, Leboff MS 2001 Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. N Engl J Med 345:941-947.

[lxxxiv] Vestergaard P, Olsen ML, Paaske JS, Rejnmark L, Toft SH, Mosekilde L 2003 Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. J Intern Med 254:486-493.

[lxxxv] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L 2005 Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. J Intern Med 257:374-384.

[lxxxvi] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A 2001 Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 44:202-211.

[lxxxvii] Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M 2007 Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess 11:iii-xi, 1.

[lxxxviii] Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R 2007 Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med 357:2028-2039

[lxxxix] Madsen OR, Andersen MO, Sorensen LH, Egsmose C 2005 Smertebehandling ved osteoporotiske sammenfald. Ugeskr Laeger 167:891-894.

HØRINGSUDKAST

[xc] Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, Graves S, Staples MP, Murphy B 2009 A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. N Engl J Med 361:557-568.

[xci] Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, Edwards R, Gray LA, Stout L, Owen S, Hollingworth W, Ghdoke B, Annesley-Williams DJ, Ralston SH, Jarvik JG 2009 A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. N Engl J Med 361:569-579.

[xcii] Smith MR, Egerdie B, Hernandez TN, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C 2009 Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 361:745-755.

[xciii] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR 2009 Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum 60:3346-3355.

[xciv] Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster J-Y , Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence *Expert Opin. Pharmacother.(2009; **10**):2303-2315*

[xcv] Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:965-968.

[xcvi] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA *et al*. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:1013-1022.

[xcvii] Emkey RD, Ettinger M: Improving compoliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. Am J Med 2006;119(4suppl):S18-24.

[xcviii] Cost-effectiveness of alendronate in the prevention of osteoporotic fractures in Danish women. Christensen PM, Brixen K, Gyrd-Hansen D, Kristiansen IS.
Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005 May;96(5):387-96.

HØRINGSUDKAST