

Osteoporose profylakse - hvad er gynækologens rolle?

Forfattere:

Fra DSOG:

- Ravn, Pernille (tovholder)
- Pedersen, Anette Tønnes
- Ørtoft, Gitte
- Fangel-Poulsen, Erik

Fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab:

- Mosekilde, Leif
- Brixen, Kim
- Vestergaard, Peter

Indledning:

Baggrund:

Osteoporose er en vigtig, medvirkende årsag til at op mod halvdelen af alle kvinder over 45 år vil få en eller flere frakturer i skulder, underarm, hofte eller ryg. Det skønnes, at ca. 390.000 danske kvinder har osteoporose. Omkostninger til behandling af hoftefrakturer udgør mere end 2 milliarder d.kr årligt. I løbet af de næste 40 år vil antallet af ældre over 65 år stige med ca. 50 % og problemet vil derfor vokse, med mindre der ydes en effektiv og målrettet forebyggende indsats.

Osteoporose udvikles langsomt og er en symptomfri tilstand indtil fraktur opstår. Lidelsen diagnosticeres således ofte sent i forløbet. Derfor bør man i tide være opmærksom på de risikofaktorer, som kendetegner særligt udsatte grupper af kvinder (og mænd) (tabel 1).

Knoglemineralindholdet opbygges indtil midt i 30'erne ("peak bone mass"). Herefter er der et aldersrelateret fald i knoglemineralmassen. Faldet accelereres yderligere efter menopausen ved ophør af ovariernes østrogenproduktion. Klimakteriet er derfor en god anledning til at være opmærksom på disponerende faktorer og til at introducere "knoglevenlig livsstil" med henblik på at forebygge udvikling af osteoporose – især for de kvinder, som har en øget risiko for denne lidelse.

Problemformulering:

Anvendelsen af østrogen ved osteoporose *profylakse* bør revideres af flere grunde:

1. Risiko for at udvikling af brystkræft efter længere tids brug af østrogen/gestagen præparater synes at være større end tidligere antaget (WHI, Million Women Study, DOPS).
2. Østrogens formodede beskyttende effekt overfor hjertekarsygdomme har ikke kunnet eftervises i randomiserede studier (HERS, WHI).
3. Behandling med bisfosfonater, raloxifen og strontium ranelat kan med samme effekt benyttes som alternativ til østrogen ved forebyggelse og behandling af osteoporose.
4. Som supplement til de hidtidige medikamentelle behandlingsmuligheder, som alle *bremser* den overvægt af knogleresorption som er karakteristisk for osteoporose, findes der nu et behandlingstilbud der kan *inducere* knogleformation, dvs. dannelse af nyt knoglevæv (paratyroideahormon, PTH).

Som gynækologer rådgiver vi kvinder i klimakteriet om hormonal behandling af klimakterielle gener, samt om betydningen af livsstil på blandt andet udviklingen af osteoporose både før og efter menopausen. Gynækologer bør derfor kende til disponerende faktorer for og udredning af osteoporose, samt strategier til forebyggelse og behandling. Formålet med denne guideline er at præcisere gynækologens rolle i forhold til osteoporose profylakse og behandling.

Definitioner:

Osteoporose er en tilstand hvor knoglemassen er nedsat og den mikroskopiske knoglestruktur forringet i en sådan grad at knoglernes brudstyrke er nedsat. Kvinden har derfor en øget risiko for knoglebrud.

Osteopeni: T-score mellem -1 og -2.5 SD

Osteoporose: T-score under eller lig med -2.5 SD

Manifest osteoporose: T-score under eller lig med -2.5 SD samt forekomst af lavenergifraktur.

(T-score er middelværdien for BMD (bone mineral density) for yngre normalpersoner af samme køn. En T-score på -2.5 betyder at BMD ligger 2.5 standarddeviationer under denne middelværdi.)

Definition af profylakse:

1. *Primær profylakse:* Generelle sundhedspædagogiske indsatser, som kan nedsætte risikoen for udvikling af osteoporose i hele befolkningen uden forudgående identifikation af risikoindivider.

2. *Sekundær profylakse:* Målrettet håndtering af individer med øget risiko for osteoporose (tabel 1) eller med lavt knoglemineralindhold (osteopeni/osteoporose), men endnu uden lavenergifrakturer.

3. *Tertiær profylakse:* Målrettet håndtering af individer med manifest osteoporose, det vil sige med lavenergifraktur.

Primær profylakse:

Resume af evidens:

- Høj calcium indtagelse og fysisk aktivitet i børne- og ungdomsårene øger peak bone mass (Ib).
- Højt peak bone mass nedsætter risiko for fraktur senere i livet (IIb).
- D-vitamin mangel øger risikoen for osteoporose (IIb).
- D-vitamin tilskud ved D-vitamin mangel nedsætter risiko for fraktur (Ia).
- Mangel på calcium øger risiko for osteoporose (IIb).
- Calcium tilskud forebygger yderligere frakturer hos personer der allerede har fraktur (Ia).
- Calcium tilskud til ældre uden fraktur er kun påvist at have en effekt på BMD, mens effekt på fraktur aldrig er påvist (Ia).
- Calcium tilskud til yngre med normalt BMD har ingen effekt på hverken frakturrisiko eller BMD (Ia).
- Let til moderat alkohol forbrug øger især hos ældre kvinder BMD og har en neutral til positiv effekt på fraktur risikoen (III).
- Alkohol misbrug øger risiko for fraktur (III).
- Fysisk træning med vægtbelastning af skelettet øger BMD (Ia).
- Fysisk træning og forebyggelse af fraktur er primært associeret på grund af faldprofylakse (Ib).
- Tobaksrygning nedsætter BMD og øger risiko for fraktur (IIa).

Rekommandationer:

- Gynækologens rolle er at rådgive om ”knoglevenlig livsstil” som led i den almindelige sundhedspædagogiske indsats, som generelt har til formål at nedsætte risikoen for udvikling af osteoporose hos den enkelte kvinde.
- Knoglevenlig livsstil alene, herunder tilskud med calcium og D-vitamin, garanterer ikke imod senere udvikling af osteoporose (A)
- Knoglevenlig livsstil er:
 - **Calcium indtagelse:** 800 mg/dag; gerne gennem mælkeprodukter (½-1 liter og 1-2 skiver ost). Fedtindholdet i produktet er stort set uden betydning for kalkindholdet (A).

- **D-vitaminindtagelse:** Raske voksne behøver sjældent tilskud på grund af naturlig soleksponering. Fisk som hovedmåltid 1-2 gange om ugen anbefales. Især fede fisk (laks, makrel, sild, ål) indeholder D-vitamin. Personer fra kulturer, hvor man begrænser soleksponering anbefales 7.5-10µg D-vitamin eventuelt som tilskud. Personer over 65 år anbefales generelt tilskud af calcium på 400-800 mg og 7.5-10µg D-vitamin daglig (A).
 - **Fysisk aktivitet:** Hele livet. Kun øvelser der giver en vægtbelastning af skelettet øger BMD (styrketræning, hop, løb, stavgang osv.). Koordinationsøvelser og styrketræning forebygger fald (A).
 - **Rygeophør:** Rygere har gennemsnitligt lavt BMI og øget omsætning af østradiol. Rygeophør medfører fald i frakturrisiko (A).
 - **Alkohol:** Begrænses til sundhedsstyrelsens anbefalinger: 14/21 genstande pr. uge for henholdsvis kvinder og mænd (C).
- Hormonterapi (HT) med østrogen eller østrogen i kombination med gestagen kan være indiceret til behandling af klimakterielle gener, men er ikke indiceret som primær profylakse af osteoporose, idet de helbredsmæssige risici ved en langtidsbehandling med HT samlet set overstiger fordelene (A).

Sekundær profylakse:

Resume af evidens:

Østrogen

- Østrogen bremser det accelererede fald i knoglemineralindhold efter menopausen, både centralt og perifert (Ia).
- Postmenopausal hormonbehandling øger BMD (Ia).
- Effekten på BMD afhænger af behandlingsvarighed (Ib).
- Når behandlingen seponeres fortsætter tabet af knoglemineral med samme hastighed som ved menopausen (Ib).
- Postmenopausal anvendelse af såvel østrogen alene som østrogen kombineret med gestagen forebygger osteoporose og reducerer risikoen for fraktur med 30-40 % afhængig af behandlingsvarighed (Ib).
- Når behandlingen seponeres vil kvinden indenfor et år have den samme frakturrisiko som hvis hun aldrig havde taget hormoner (med mindre behandlingen følges op med anden målrettet medikamentel behandling) (IIb).
- I de få randomiserede, placebokontrollerede studier der foreligger finder man en relativ risikoøgning for brystkræft på 26-27 % med kombineret østrogen-gestagen terapi i 5-7 år og først signifikant efter mere end 4 års behandling (Ia).
- Derimod finder man ikke nogen øget brystkræftisiko ved behandling af hysterektomerede kvinder med østrogen alene i op til 6,8 år i et randomiseret design (Ib).
- Østrogen alene øger risikoen for endometriecancer (Ia).
- Den relative risikoøgning for apopleksi er henholdsvis 44 % med kombineret østrogen-gestagen behandling og 39 % med østrogen alene (Ib).
- Kombineret østrogen-gestagen behandling fordobler risikoen for dyb venetrombose (Ia).
- Kombineret østrogen-gestagen behandling reducerer risikoen for cancer coli med 44 % (Ib).
- Østrogen behandling af hysterektomerede kvinder har ingen betydning for risikoen for hverken dyb venetrombose eller colon cancer, i et randomiseret design (Ib).

Tibolone

- Tibolone er et artificielt steroid med kombineret østrogen, gestagen og androgen virkning.
- Langvarig (10 år) behandling med tibolone øger BMD og forsinket det postmenopausale knoglemineraltab (Ia).

- Effekten af tibolone er sammenlignelig med østrogen og østrogen-gestagen behandling (Ia).
- Der findes ingen data på forebyggelse af osteoporotiske frakturer med tibolone.
- Tibolone synes at øge risikoen for brystkræft, men muligvis ikke i samme grad som kombineret østrogen-gestagen behandling. Data er inkonklusive. (IIb).
- To nyere observationsstudier har vist en øget risiko for endometriecancer med tibolone af samme størrelsesorden som ved behandling med østrogen alene (IIb).
- Data vedrørende kardiovaskulære effekter af tibolone er inkonklusive (Ib).

SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators):

- Det hidtil bedst undersøgte SERM præparat i forhold til postmenopausal osteoporose er raloxifen.
- Raloxifen har en anti-østrogen effekt i mammavæv og endometrium og en østrogen effekt i knoglevæv og på lipider i serum. I knoglerne virker raloxifen ved at hæmme osteoklasternes aktivitet, hvorved knogledbrydningen og dermed knogleomsætningen hæmmes.
- Raloxifen mindsker risikoen for sammenfald i rygsøjlen (vertebrale frakturer) med 40 % hvorimod der ikke er dokumenteret effekt på risikoen for perifere frakturer (Ia).
- Tilsvarende ses en stigning i BMD på ca. 2 % i rygsøjlen, hoften og underarmen og på ca. 1 % i helkropsskelettet over 3 år (Ia).
- En hyppig bivirkning ved raloxifene er vasomotoriske symptomer (RR ca. 1.5) (Ia)
- Raloxifene øger risikoen for dyb venetrombose (RR ca. 2-3) (Ia).
- Risikoen for endometriecancer er ikke øget efter 5 års behandling (Ib).
- Risikoen for brystkræft er reduceret med ca. 70 % hos postmenopausale kvinder, der er behandlet i op til 4-8 år (Ib).
- Den forebyggende effekt på brystkræft omfatter alene østrogenreceptorpositive tumorer (Ib)

Bisfosfonat:

- Bisfosfonater virker ved at hæmme osteoklasternes aktivitet, hvorved knogledbrydningen og dermed knogleomsætningen hæmmes.
- Alendronate, etidronate og risedronate gives peroralt og skal tages på tom mave, da der ellers dannes uoptagelige forbindelser med mavesækkens indhold (IIa).
- Alendronate i peroral dosis over (5)-10 mg om dagen reducerer risikoen for knoglefrakturer både centralt og perifert med 50 % (Ia).
- Tilsvarende ses en stigning i BMD på ca. 7 % i rygsøjlen, ca. 5 % i hoften, og ca. 2 % i underarmen og i helkropsskelettet over 3-4 år (Ia).
- Etidronate mindsker risikoen for sammenfald i rygsøjlen (vertebrale frakturer) med 40 % (Ia), hvorimod der ikke er effekt ift. perifere frakturer (Ia).
- Tilsvarende ses en stigning i BMD på ca. 4 % i rygsøjlen, ca. 2 % i hoften, og ca. 1 % i helkropsskelettet over 3 år (Ia).
- Risedronate i peroral dosis over 2.5 mg om dagen mindsker risikoen for sammenfald i rygsøjlen (vertebrale frakturer) med 40 % (Ia) og frakturer i det perifere skelet med 30 % (Ia).
- Tilsvarende ses en stigning i BMD på ca. 4 % i rygsøjlen og ca. 2 % i hoften over 3 år (Ia).
- Bisfosfonater kan give irritation af slimhinden i spiserør og mavesæk (Ia).
- Der er undersøgelser der tyder på at risedronate giver mindre irritation af slimhinden i ventriklen end alendronate (Ib).

Strontium ranelat:

- Er i 2004 godkendt i Danmark til behandling af osteoporose.
- Strontium er en ranelinsyre, der øger knogleformationen og nedsætter knogleresorptionen.
- Strontium ranelat behandling (36 måneder) af postmenopausale osteoporotiske kvinder reducerer antallet af nye vertebrale frakturer med 41 % og øger knoglemineralindholdet i ryggen med 6.8 % (korrigeret for strontiumindhold) sammenlignet med et fald på 1.3 % i placebo gruppen (Ib).
- Strontium ranelat behandling (36 måneder) af postmenopausale osteoporotiske kvinder reducerer risikoen for nye perifere frakturer med 16 % (Ib).

- Strontium ranelat behandling (36 måneder) af postmenopausale osteoporotiske kvinder i høj-risiko for hoftefrakturer (alder > 74 år, hofte BMD med T score < -3) reducerer antallet af nye hoftefrakturer med 36 % (Ib).

Rekommandationer:

- Gynækologens rolle er at identificere de kvinder, der har øget risiko for at udvikle osteoporose (tabel 1)
- Patienter med en eller flere kendte risikofaktorer henvises til knoglemineralskanning (DEXA) med henblik på forebyggelse eller behandling, afhængigt af T-score (tabel 1).
- Finder man indikation for forebyggelse af frakturer anbefales knoglevenlig livsstil som ved primær profylakse evt. suppleret med medicinsk behandling. Østrogen (med eller uden gestagen), tibolone, raloxifen, bisfosfonater eller strontium ranelat kan anvendes.
- Fordele og risici ved de forskellige behandlingsalternativer vejes op mod hinanden under hensyntagen til kvindens egen holdning.
- Hos kvinder der er i behandling med østrogen eller tibolone på anden indikation (lindring af klimakterielle gener) må den forebyggende effekt af osteoporose ses som en positiv sidegevinst. (A)
- Behandling af osteoporose bør startes op i samråd med fagspecialister i osteoporose.
- Behandlingseffekten bør vurderes ved knogleskanning efter 3 år. Ved god effekt af behandlingen er der næppe grund til yderligere skanninger ud fra et fagligt synspunkt.
- Generelle anbefalinger:
 - Ved behov for lindring af samtidige klimakterielle gener vil østrogen (med eller uden gestagen) være førstevalg. Langtidsbehandling (> 5 år) kan generelt ikke anbefales på grund af den stigende risiko for brystkræft.(A)
 - Hvis kvinden ikke er hysterektomeret kombineres østrogen med gestagen. (A) Man må formode at risikoen for brystkræft er mindre med lokal end systemisk gestagen, men dette er ikke dokumenteret.
 - Hvis kvinden er hysterektomeret behandles med østrogen alene. (A)
 - Bisfosfonat, raloxifen eller strontium ranelat er at foretrække hvor/hvis der ikke samtidig er klimakterielle gener. (A)
 - Raloxifen er at foretrække ved disposition til eller tidligere mamma cancer. (A)
 - Kvinder med præmatur menopause anbefales hormonsubstitution (HRT) indtil de har nået det naturlige menopausestidspunkt. Knoglemineralskanning anbefales på diagnosetidspunktet samt efter 3 år med henblik på behandlingseffekten. Om der derefter skal laves gentagne knoglemineralskanninger afhænger af BMD. Hvis T-score < -1 kan der tilbydes skanning hver 3 år. Ved manglende behandlingseffekt henvises patienterne til fagspecialister i osteoporose med henblik på supplerende behandlingstilbud (bisfosfonat eller strontium ranelat alt efter hvilke behandlingskriterier de opfylder).

Tertiær profylakse:

Resume af evidens

Parathyroideahormon (PTH)

- Biosyntetisk humant aminoterminalt (1-34) parathyroideahormon er nu registeret i Danmark til behandling af osteoporose (tertiær profylakse). PTH er et af de mest effektive stoffer der kendes til behandling af osteoporose (Ib).
- Hyperparathyroidisme forårsager osteoporose, men når PTH gives intermitterende bevirker det knogleopbygning (Ib).
- PTH behandling (18 måneders) af postmenopausale osteoporotiske kvinder øger knoglemineralindholdet (9-13 % i ryggen og 2-4 % i hofte) og reducerer risikoen for nye frakturer (spinale frakturer med 65-69 %, perifere lavenergi frakturer med 53-54 %) (Ib).

- PTH behandling (36 måneders) til HRT-behandlede osteoporotiske postmenopausale kvinder øger knoglemineralindholdet (13 % i ryggen, 2.7 % i hoften og 7.8 % i hele skelettet) og reducerer risikoen for nye frakturer (Ib).
- PTH øger BMD i ryggen og i hoften mere end behandling med aldronate (Ib).

Rekommandationer

- Gynækologens rolle er at kunne identificere patienter med manifest osteoporose.
- Behandling af manifest osteoporose (*tertiær* profylakse) er en opgave for fagspecialister i osteoporose.
- Behandling af manifest osteoporose omfatter bisfosfonat, SERM, strontium ranelat og østrogen. Ved svær osteoporose kan der i kortere perioder (18 måneder) behandles med PTH efterfulgt af knogleresorptionshæmmere (SERM eller bisfosfonat).

Bilag;	Tabel 1:	Definition af profylakse, risikogrupper og resume af behandlingsmuligheder
	Tabel 2:	Præparater til forebyggelse og behandling af osteoporose

Referencer:

Østrogen behandling:

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280(7):605-613.

Writing group for the women's health initiative investigators (WHI). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288; 321-333.

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. Lancet 2003; 362;419-427.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 290: 1729-38.

Mosekilde L, Vestergaard P, Andersen J, Brixen K, Beck Jensen J, Pors Nielsen S, Charles P, Nissen N, Landbo Tofteng C, Kolthoff N. Effects of 10 years of estradiol on fracture risk and other outcomes in early postmenopausal women – the danish osteoporosis prevention study (DOPS) (abstract). Calcified Tissue int. 2004; 74, suppl 1:s38.

The Women's Health Initiative Steering Comitee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 291: 1701-12.

Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I et al. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA 2004; 291: 2212-20.

Col NF, Weber G, Stiggelbout A, Chou J, D'Agostino R, Corso P. Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief. Arch Intern Med 2004; 164;1634-1640.

Tibolone:

Dören M, Nilsson JÅ, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. Hum Reprod 2003; 18 (8): 1737-46.

Devogelaer JP. A review of the effects of tibolone on the skeleton. Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (4): 941-9.

Kenemans P, Speroff L. Tibolone: Clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. Maturitas 2005; 51: 21-28.

PTH behandling:

Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of the effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet 1997; 9077;550-555.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Engl J Med 2001; 2001: 344;1434-41.

Body, J, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB, A randomized double-blind trial to compare the efficacy of

teriparatide with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 87:4528-4535, 2002

Strontium ranelat behandling:

Adami S, Meunier PJ, Devogelaer JP, Hoszowski K, Fardellone P, Benhamou C, Brixen K, Bonidan O, Marcelli C, Reginster JY. (TROPS) Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in Caucasian women with post-menopausal osteoporosis (abstract). *Calcified Tissue int.* 2004; 74, suppl 1:s

Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MCD, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki S, Goemaere S, Sørensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ: Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebrale fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2816-2822, 2005.

Bisfosfonat behandling:

Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23 (4): 508-16.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23 (4): 517-23.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12 (2): 140-51.

Raloxifen behandling:

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 Aug; 23 (4): 524-8.

Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secret RJ, Cummings SR; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (23): 1751-61.

Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65 (2): 125-34.

Calcium og D-vitamin behandling:

Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.

Endocr Rev 2002; 23 (4): 560-9.

Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Hamel C, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2004; (1): CD004526.

Alkohol:

Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. Ann Rheum Dis 2005; 64 (2): 309-10.

Clark MK, Sowers MF, Dekordi F, Nichols S. Bone mineral density and fractures among alcohol-dependent women in treatment and in recovery. Osteoporos Int 2003; 14 (5): 396-403.

Rygning:

Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. J Intern Med 2003; 254 (6): 572-83.

Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. Calcif Tissue Int 2001; 68 (5): 259-70.

Fysisk aktivitet:

Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD000333.

(www.dadlnet.dk/klaringsrapporter)

Tabel 1. Definitioner, afgrænsning af risikogrupper samt forebyggelse og behandlingsmuligheder.

Definition	Risikogrupper	Diagnostiske undersøgelser	Forebyggende tiltag og/eller behandlingsmuligheder
Primær profylakse	Hele befolkningen	Ingen	<p><u>Knoglevenlig livsstil:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rygeophør ✓ Alkoholforbrug begrænses til sundhedsstyrelsens anbefalinger ✓ Fysisk aktivitet – gerne vægtbærende gang, løb, gymnastik ✓ Tilstrækkeligt calcium (½ -1 liter mælkeprodukt og/eller 100 gram ost) og D-vitamin (sol på krop i sommerhalvår og/eller (fede) fisk som måltid 1-2 gange om ugen – eventuelt erstattet af calcium + vitamin D i tabletform (calcium 800mg + D-vitamin 7,5-10µg IE) ✓ Evt. ekstra tilskud af calcium + D-vitamin til personer > 65 år
Sekundær profylakse	<p><u>Risikogrupper:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arvelig disposition i lige linie til osteoporose - Lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m²) - Tidligere lavenergifrakstur - Tidlig menopause (< 45 år) - Systemisk glukokortikoid behandling (≥5 mg prednisolon/dag i >3 mdr) - Rygning - Stort alkoholforbrug - Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens - Sygdomme associeret med osteoporose (sekundær osteoporose): <ul style="list-style-type: none"> Anorexia nervosa Malabsorption (herunder tidl. gastrektomi) Primær hyperparathyreoidisme Hyperthyreoidisme Organtransplantation Kronisk nyreinsufficiens Langvarig immobilisation Mb. Cushing Mastocytose Rheumatoid artrit Myelomatose Osteogenesis imperfecta 	Eventuelt knoglemineralskanning (DEXA) med henblik på måling af BMD (T-score) ved menopausen	<p><u>Ved tidlig menopause anbefales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hormonsubstitution (HRT) indtil naturlig menopausealder. <p>- BMD kan måles ved behandlingsstart og efter 3 år med henblik på monitorering af behandlingseffekt</p> <p><u>Osteopeni</u> (T-score – 1 ≤ SD < - 2.5):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Som ved primær profylakse. <p>- Knoglemineralskanning kan gentages, dog tidligst efter 2 år.</p> <p><u>Osteoporose</u> (T-score ≤ - 2.5 SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Som ved primær profylakse suppleret med medicinsk behandling: <ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfonat • HT (til kvinder < 60 år og samtidig behov for lindring af klimakterielle gener, eller hvis andre behandlingsmuligheder ikke er egnede eller er kontraindicerede) • SERM • Strontium ranelat <p>- Knoglemineralskanning gentages efter 3 år med henblik på behandlingseffekt</p> <p><i>Generelt tilskud til HT (østrogen / østrogen-gestagen). Individuelt tilskud til tibolone, bisfosfonat, SERM og strontium ranelat kan opnås ved:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verificeret lavenergifrakstur i hofte eller ryg 2. T-score ≤ -1 og glukokortikoid behandling 3. T-score ≤ -2.5 og mindst én risikofaktor (se kolonne 1, risikogrupper) <p><i>Detaljer om tilskudsregler: se http://www.laegemiddelstyrelsen.dk</i></p>
Tertiær profylakse	Personer med manifest osteoporose (T-score ≤ -2.5 SD samt forekomst af lavenergifrakstur)	1. Knoglemineralskanning (DEXA) med henblik på verificering af diagnosen. 2. RTG af columna mhp. kompressionsfrakturer	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Som ved sekundær profylakse eller PTH analog ✓ Faldprofylakse <p>- Knoglemineralskanning gentages efter 3 år med henblik på behandlingseffekt</p> <p><i>Tilskud til PTH analog:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mindst to spinale lavenergifrakturner (> 25 % højdereduktion) eller 2. én spinalfraktur og T-score ≤ -3 i hofte eller ryg <p><i>Detaljer om tilskudsregler: se http://www.laegemiddelstyrelsen.dk</i></p>

Tabel 2. Præparater til forebyggelse og behandling af osteoporose

	Virkningsmekanisme	Bivirkninger:	Pris per måned - 2005	Tilskud
Østrogen	Hæmmer knogleresorption. Bremser det postmenopausale tab af knoglemineral. Forebygger frakturer.	Øget risiko for apopleksi Øget risiko for venøse tromboembolier Øget risiko for AMI hos kvinder med kendte kardiovaskulære risikofaktorer - Nedsat risiko for coloncancer I kombination med gestagen: - Øget risiko for brystkræft Østrogen alene: - Øget risiko for endometrie-cancer	Østr.gest. tbl.: 43-143 kr. Østr.gest. plastre: 169-201 kr. Østrogen tbl.: 23-65 kr. Østrogen plastre: 82-132 kr.	Generelt tilskud (uden begrænsninger)
Tibolone	Hæmmer knogleresorption. Bremser det postmenopausale tab af knoglemineral. Der foreligger ikke data på frakturrisiko	Øget risiko for brystkræft Øget risiko for endometrie-cancer Øget risiko for venøse tromboembolier Muligvis øget risiko for apopleksi Muligvis øget risiko for AMI hos kvinder med kendte kardiovaskulære risikofaktorer	187 kr.	Individuelt tilskud, max. 2 år ved: 1. Verificeret lavenergifraktur i hofte eller ryg eller 2. T-score < -1 og glukokortikoid behandling eller 3. T-score < -2.5 og mindst én risikofaktor
Bisfosfonater (alendronat) (risedronat) (etidronat)	Hæmmer knogleresorption. Bremser det postmenopausale tab af knoglemineral Forebygger frakturer.	Gastrointestinale bivirkninger Muskuloskeletale smerter	352 kr. (alendronat) 318 kr. (risedronat) 98 kr. (etidronat)	Individuelt tilskud ved: 1. Verificeret lavenergifraktur i hofte eller ryg eller 2. T-score ≤ -1 og glukokortikoid behandling eller 3. T-score ≤ -2.5 og mindst én risikofaktor
SERM (raloxifen)	Hæmmer knogleresorption. Bremser det postmenopausale tab af knoglemineral Forebygger frakturer – kun dokumenteret effekt i det centrale skelet.	Øget risiko for venøse tromboembolier Vasomotoriske gener Lægekramper Ødemer Leverpåvirkning Nedsat risiko for østrogenreceptor positiv brystkræft. Ingen effekt på østrogenreceptor negative type.	394 kr.	Individuelt tilskud ved: 1. Verificeret lavenergifraktur i hofte eller ryg eller 2. T-score ≤ -1 og glukokortikoid behandling eller 3. T-score ≤ -2.5 og mindst én risikofaktor

Strontium ranelat	Øger forventligt knogleformationen Hæmmer knogleresorptionen. Forebygger frakturer.	Øget risiko for venøse tromboembolier Marginalt øget risiko for bevidsthedsforstyrrelser, krampeanfald og hukommelsestab	396 kr.	Individuelt tilskud ved: 1. Verificeret lavenergifraktur i hoft eller ryg 2. T-score ≤ -1 og glukokortikoid behandling 3. T-score ≤ -2.5 og mindste én risikofaktor
PTH (teriparatid)	Øger knogleformationen. Reducerer risikoen for nye frakturer.	Lægkræmper Hypercalcæmi	4278 kr.	Individuelt tilskud ved: 1. Mindst to spinale lavenergifrakture (> 25 % højdereduktion) eller 2. én spinalfraktur og T-score ≤ -2.5