

Osteogenesis imperfecta – genetik, diagnostik og medicinsk behandling

Overlæge Kim T. Brixen, overlæge Niels O. Illum,
1. reservelæge Birgitte Hansen,
afdelingslæge Allan Meldgaard Lund & professor Leif Mosekilde

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M og
Pædiatrisk Afdeling,
H:S Rigshospitalet, Klinik for Rygmarvsskader og
Klinisk Genetisk Afdeling, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Resume

Mutation i et af de to gener (COL1A1 og COL1A2), som koder for kollagen I, er årsag til osteogenesis imperfecta (OI). Sygdommen karakteriseres af varierende grader af nedsat knoglestyrke, retarderet højdevækst, knogledeformiteter, tandabnormiteter, blå sclerae og høretab. Behandling med bisfosfonater reducerer incidensen af frakturer hos børn med svær OI, mens en sådan effekt endnu ikke er påvist hos voksne. Resultater fra knoglemarvstransplantationer og dyreforsøg kan åbne for nye behandlingsmuligheder.

Osteogenesis imperfecta (OI) skyldes hos over 90% af patienterne en mutation i et af de to gener for kollagen I (COL1A1 og COL1A2) og karakteriseres af varierende grader af fragile knogler og evt. tænder, retarderet vækst og knogledeformiteter, blå sclerae, hørenedsættelse og en række tegn på defekt bindevæv. Sygdommen er sjælden med en punktprævalens i Danmark på ca. 22 ud af 100.000 ved fødslen og en populationsprævalens på 11 ud af 100.000 [1].

Materialer og metoder

Der er anvendt litteratursøgning på PubMed, OMIM og Cochrane Library med søgeordene: *osteogenesis-imperfecta*, *genetics*, *drug therapy* og *diphosphonates*, ligesom litteraturlisterne på den fundne litteratur er gennemgået.

Symptomer og undertyper

»Klassisk« OI forårsages af defekt kollagen I-metabolisme og inddeles i fire undertyper (Tabel 1). Andre OI-typer uden kollagen I-involvering kendes, herunder type V, VI og VII [2].

Patienter med OI-I har blå sclerae, nedsat corneatykkelse, normale tænder og relativt mild osteopeni med få frakturer. Hos ca. 50% ses et konduktivt eller blandet konduktivt-sensorisk høretab evt. ledsaget af tinnitus og vertigo. Disse symptomer viser sig først i tidlig voksenalder. Frakturer er sjældne i neonatalperioden, forekommer hyppigt fra barnet begynder

at gå og igennem puberteten, hvorefter frakturhyppigheden aftager for igen at stige hos kvinder efter menopausen og hos mænd over 65 år. Hos børn og unge dominerer de perifere frakturer. Hos postmenopausale kvinder ses især vertebrale frakturer med bikonkave hvirvler. Frakturhelingen er normal. Huden kan være vulnerabel, og der er moderat hypermobilitet af leddene. Der er en øget forekomst af hernier og kyfoskoliose. Højden er let nedsat til normal, og der er ingen eller kun få deformateter. Livslængden er normal.

OI-II er oftest letal i neonatalperioden pga. respirationsinsufficiens. Børnene er små for gestationsalderen med korte, bøjede ekstremiteter, multiple frakturer, kraniotabes og en lille brystkasse. Radiologisk kan røknoglerne fremtræde tynde og gracile eller brede og forkortede.

OI-III karakteriseres ved gentagne frakturer og fremadskridende bøjningsdeformiteter. Højden er betydelig nedsat. Der er blå sclerae, som kan blive grålige med alderen. Dentinogenesis imperfecta og høretab er hyppige. En variant af sygdommen forekommer hyppigt hos den sorte befolkning i den sydlige del af Afrika.

Hos patienter med OI-IV ses lette til moderate knogledeformiteter oftest med nedsat legemshøjde. Dentinogenesis imperfecta ses hyppigt, og høretab kan forekomme, mens sclerae er normale hos de fleste.

Genotype og fænotype

OI nedarves generelt autosomal dominant. Gentagne tilfælde i familier med raske forældre kan skyldes gonademosaikisme [3]. Autosomal recessiv arvegang er uhyre sjælden hos kaukasider.

Sygdommen skyldes i de fleste tilfælde mutation i et af de to gener for kollagen I: COL1A1 på kromosom 17 (17q21.31-q22) eller COL1A2 på kromosom 7 (7q22.1). Mutationerne varierer fra familie til familie og for de mere end 200 mutationer, der er kendt på nuværende tidspunkt, er der kun begrænset sammenhæng mellem geno- og fænotype. De fleste mutationer, der medfører OI-II, OI-III, eller OI-IV, forårsager udskiftninger af aminosyren glycin med en anden aminosyre, hvorved kollagenets helixstruktur ødelægges [4]. Mutationer kan forekomme i hele kollagenmolekylets længde, og ofte er mutationer i den C-terminale del af molekylet alvorligst. Mutationerne er dominant negative og medfører såkaldt *protein suicide* [5], hvorved normale kollagenmolekyler inkorporeres sammen med abnorme. Dette forårsager dels en nedsat sekretion fra cellerne af normalt kollagen og dels en inkorporation af strukturelt abnorme kollagenmolekyler i den ekstracellulære matrix med en alvorlig fænotype til følge. Kollagende-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

fekten ved OI-II, OI-III og OI-IV er således primært en kvalitativ defekt. Ved OI I er den molekylære årsag mutationer, der forårsager instabil mRNA og såkaldt *non-sense mediated mRNA decay* intracellulært. Resultatet er, at den ene allel i praksis ikke udtrykkes, hvorved der fra cellerne kun secernerer den halve mængde af kollagen I (kvantitativ kollagen I-defekt). Imidlertid har det secernerede kollagen I normal struktur, og resultatet er den milde og klinisk ret konstante OI-I-fænotype.

Diagnostik

I de fleste tilfælde kan diagnosen OI stilles klinisk og evt. underbygges af familiær forekomst. Tilstedeværelsen af blå sclerae eller dentinogenesis imperfecta støtter diagnosen. Gelelektroforetisk påvisning af kvalitative eller kvantitative abnormiteter af kollagen fra fibroblastkulturer kan underbygge diagnosen [6]. Endelig kan DNA-sekventering anvendes, men den er arbejdskrævende pga. COL1A1- og COL1A2-genernes størrelse. Hos 10-15% af patienterne med klinisk sikker OI viser gelelektroforese og mutationsstudier normale forhold.

Ved røntgenundersøgelse findes knoglerne at være gracile med tynde cortices, evt. deforme. I kraniet ses Wormske knogler og platybasi. Knoglemængden er nedsat ved OI både vurderet ved DEXA-skanning [7] og ved histomorfometrisk undersøgelse af knoglebiopsier [8]. I knoglebiopsier kan der påvises nedsat kortikal og trabekulær tykkelse, øget remodeling og osteocytensitet.

Biokemisk prænatal diagnostik er mulig, men kræver, at familien er udredt forud for graviditeten. Prænatal diagnostik kan udføres ved gelelektroforese af kollagen isoleret fra chorion villus-biopsi eller ved analyse for en i familien tidligere påvist mutation. Undersøgelserne kan udføres i 10.-12. uge. I familier, som tidligere har fået et barn med svær OI, kan fosterultralud fra 12. uge være en mulighed. Hos afficerede fostre ses ved disse undersøgelser øget kranieomfang, lille

thorax, nedsat mineralisering samt deforme og korte ekstremiteter.

I familiære tilfælde og hos patienter med tydeligt blå sclerae er diagnosen som regel let at stille, men i sporadiske tilfælde uden blå sclerae må bl.a. fysisk børnemishandling, Ehlers-Danlos' syndrom, campomel dysplasi, hyper-immunoglobulin(IgE)-syndrom, hypofosfatasi samt en række kondromalacier overvejes som differentialdiagnoser. Hos voksne med svær (og evt. familiær) osteoporose i tidlig alder uden andre oplagte årsager, må OI overvejes.

Medicinsk behandling

Cellulær behandling

Der findes i dag ingen kurativ behandling af OI. Knoglemarvstransplantation er gennemført i nogle få tilfælde af meget svær OI [9, 10], hvorved 1,5-2% af osteoblasterne efterfølgende kunne påvises at være af donorherkomst. Behandling med mesenkymale stamceller har været forsøgt i samme patientserie og medførte ligeledes uddifferentiering af donorceller i knogler og i huden [11]. Den kliniske effekt af disse behandlinger er imidlertid svær at bedømme; antallet af patienter var lille og undersøgelsen ukontrolleret, og en positiv effekt af den immunsuppressive behandling kan ikke udelukkes. Normal fænotype hos patienter med mosaikisme og op til 75% afficerede osteoblaster [12] tyder på, at langt fra alle osteoblaster skal normaliseres, for at man kan få en klinisk effekt af genterapi. Der har imidlertid været sat spørgsmålstegn ved, om de få donorceller kan tages til indtægt for den postulerede kliniske effekt. Indtil videre må det anses for uetisk at gennemføre knoglemarvstransplantation for OI uden for protokollerede forsøg.

Mesenkymale stamceller isoleret fra knoglevæv fra patienter med OI kan transfekteres in vitro med et internt ribosom-*entry site*, hvorved det mutante allel undertrykkes [13]. Om end disse resultater dokumenterer effekt af genterapi in vitro, er denne behandling endnu mange år fra klinisk anvendelig-

Tabel 1. Kliniske karakteristika af osteogenesis imperfecta-undertyper

Type	Klinisk sværhedsgrad	Deformiteter	Sclerae	Dentinogenesis imperfecta	Højde	Arvegang	Andre karakteristika
I	Mild	Ingen eller få	Blå	Sjældent	Normal eller let nedsat	Autosomal dominant	-
II	Perinatal letal	Udtalte	Mørkeblå	-	-	Autosomal dominant (nye mutationer)	-
III	Svær	Udtalte	Blå	Ofte	Svært nedsat	Autosomal dominant	-
IV	Mild til moderat	Lette til moderate	Oftest normale	Ofte	Moderat nedsat	Autosomal dominant	-
V	Moderat	Moderate til svære	Hvide	Nej	Moderat til svært nedsat	Autosomal dominant	Ossifikation af membrana interossea Hypertrofisk callus
VI	Moderat til svær	Moderate	Hvide	Nej	Moderat nedsat	?	Øget mængde osteoid Abnorm lamelering af knoglevævet
VII	Moderat til svær	Moderate til svære	Hvide	Nej	Let nedsat	Autosomal recessiv	Korte humeri og femora

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Publicerede studier af bisfosfonatbehandling hos patienter med osteogenesis imperfecta ordnet efter patienternes alder. Publikationer med mindre end ti patienter er ikke medtaget.

Reference	Design	n	Alder (år)	Behandling	Dosis	Varighed (år)
Plotkin et al, 2000 [17]	Åbent, kontrolleret	15	0-2	Pamidronat i.v.	3,1-14,5 mg/kg/år	1
Åström et al, 2002 [18]	Ukontrolleret	28	0-18	Pamidronat i.v.	10-40 mg/m ² /md.	2-9
Munns et al, 2005 [19]	Ukontrolleret	29	0-2	Pamidronat i.v.	9 mg/kg/år	3
Zacharin et al, 2002 [20]	Ukontrolleret	18	1-15	Pamidronat i.v.	3 mg/kg/cyklus	2
Dimeglio et al, 2005 [21]	Åbent, randomiseret	10	3-14	Pamidronat i.v. Alendronat p.o.	9 mg/kg/cyklus 1 mg/kg/dag	1
Glorieux et al, 1998 [22]	Ukontrolleret	30	3-16	Pamidronat i.v.	1,5-3,75 mg/kg/cyklus	1-5
Sakkers et al, 2004 [23]	Randomiseret	30	3-18	Olpadronat p.o. Placebo	10 mg/m ² dagligt	2
Arikoski et al, 2004 [24]	Ukontrolleret	26	3-16	Pamidronat i.v.	3 mg/kg/cyklus	1
Letocha et al, 2005 [25]	Åbent, randomiseret	18	4-13	Pamidronat i.v. Ingen behandling	30 mg/m ² /cyklus	1
Cho et al, 2005 [26]	Ukontrolleret	16	6-15	Alendronat p.o.	10 mg hver 1-3 dag	4
Gatti et al, 2005 [27]	Åbent, randomiseret	66	6-11	Neridronat i.v. Ingen behandling	2 mg/kg/cyklus	3
Zacharin et al, 2004 [28]	Ukontrolleret	18	?	Pamidronat	?	2
Adami et al, 2003 [29] ^a	Randomiseret	46	21-50	Neridronat i.v. Placebo	100 mg hver 3. måned	1
Gatti et al, 2005 [30] ^a	Åbent, randomiseret	52	35 ± 9	Neridronat i.v. Ingen behandling	100 mg hver 3. måned	1

i.v. = intravenøst; p.o. = peroralt. a) Studierne omfatter delvist samme patienter.

hed. Endelig vil den skitserede terapi kun kunne modulere en OI type II, III eller IV til en OI-I-lignende tilstand, idet det abnorme allel ganske vist undertrykkes, men mængden af kollagen på den anden side nedsættes.

Bisfosfonat

Patienter med OI har nedsat knogleformation og øget aktive-ringsfrekvens (knogleomsætnings-hastighed) [8, 14], og nogle har øget knogleresorption [15]. Det er derfor logisk at forsøge behandling med antiresorptive medikamenter [16]. Disse studier er opsummeret i **Tabel 2**.

I en åben, ukontrolleret undersøgelse af børn i alderen 3-16 år med svær OI øgede cyklisk behandling med intravenøst pamidronat den aldersstandardiserede knoglemineral-tæthed (BMD) markant (Z-score steg fra -5,4 til -3,4) og nedsatte frakturforekomsten (fra 2,3 ± 2,2 til 0,6 ± 0,5 pr. år) ved behandling i 1,3-5 år [22]. Samme positive effekt er siden påvist hos små børn (2-17 måneder) med svær OI [17]. På vævsniveau reducerer pamidronat knogleomsætningen, øger knoglemængden, kortikaltykkelsen og antallet af trabekler [19, 31]. I et randomiseret, placebokontrolleret studie øgede peroral olpadronat BMD signifikant (Z-score øget fra -4,98 til -3,31, p < 0,002) og reducerede incidensen af frakturer i det perifere skelet (relativ risiko (RR) = 0,69 (0,52-0,91) p < 0,01) [23]. Tilsvarende effekter er påvist i et åbent randomiseret studie ved behandling med intravenøst neridronat [27]. I dette studie medførte behandlingen også øget højdevækst [27]. I de randomiserede studier har man i modsætning til i ovennævnte åbne studier ikke fundet effekt på funktionsniveau eller muskelstyrke. Den optimale behandlingsvarighed er ikke fastlagt, men ofte vil man pausere behandlingen, hvis BMD normaliseres.

Hos voksne med OI-I har man i en randomiseret, placebo-kontrolleret undersøgelse med intravenøst neridronat [29] og en åben undersøgelse med intravenøst pamidronat [32] påvist tilsvarende øget BMD i columna lumbalis og collum femoris efter 1-2 års behandling samt øget tværsnitsareal i distale radius [30], mens der ikke foreligger dokumentation for en fraktur-reducerende effekt.

Intravenøs pamidronat kan give anledning til subfebrila og influenzalignende symptomer ved første behandling og kan hos små børn (under to år) i enkelte tilfælde give anledning til forbigående, men behandlingskrævende symptomer på respiratorisk *distress*-syndrom. Årsagen til dette er formentlig cytokinfrigørelse fra osteoklasterne [33]. Biokemisk kan intravenøst givet bisfosfonat ledsages af en forbigående og dosisafhængig hypokalcæmi og øget parathyroideahormon, som ikke giver anledning til symptomer. Effekten af lang tids behandling med bisfosfonat hos børn er endnu ukendt, og udvikling af hypermineraliseret knogle er beskrevet hos en enkelt patient, der var behandlet med en usædvanlig høj dosis af intravenøs pamidronat [34]. Diagnosen OI var dog ikke sikker hos denne patient. Endelig er der teoretisk risiko for en teratogen effekt [35].

Diskussion og konklusion

Der er ca. 500 patienter med OI i Danmark. Disse tilbydes i dag centraliseret vurdering i de to centre for sjældne handicap på henholdsvis Rigshospitalet og Skejby Sygehus, som varetager koordineringen af den tværfaglige indsats, som disse patienter har brug for, mens diagnostik og den praktiske behandling typisk varetages på højtspecialiserede klinisk genetiske, pædiatriske, endokrinologiske og reumatologiske afdelinger landet over. Ortopædkirurgisk behandling med f.eks.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

intramedullær *rodding* af lange rørknogler kommer på tale ved de svære former for OI for at modvirke deformitet og frakturer. Otologisk vurdering er vigtig hos alle patienter med OI. Dels synes børn med OI at have øget forekomst af sekretorisk otitis media og deraf følgende hørenedsættelse [36], og dels forårsages konduktivt høretab ofte af en fikseret, elastisk, fraktureret eller atrofisk stapes [37] og hørelsen kan i disse tilfælde evt. forbedres med stapedektomi [38-40]. Intramedullær *rodding* bør pga. deres ringe antal centraliseres på få afdelinger i landet [38]. Odontologisk vurdering bør ligeledes tilbydes alle patienter med OI for at konstatere evt. dentinogenesis imperfecta og i givet fald varetage behandlingen af de deraf følgende tandproblemer. Patienterne har desuden ofte brug for en række socialmedicinske foranstaltninger i form af hjælpemidler (f.eks. kørestol), hjælp til skolegang, uddannelse inden for ikkefysisk belastende erhverv og førtidspension. Patientforeningen, Dansk Forening for OI, er særdeles aktiv og yder støtte og rådgivning til familier og patienter. Endelig er der i dag evidens for, at behandling med bisfosfonat kan reducere forekomsten af frakturer og knoglesmerter hos børn med svær OI. Behandlingen har samme effekt på knogleomsætningen og BMD hos voksne, mens en fraktur reducerende effekt endnu ikke er dokumenteret. Det er vores opfattelse, at behandling med bisfosfonat bør tilbydes alle børn og voksne med svær OI og børn med mildere former for OI ledsaget af nedsat BMD og multiple frakturer i det perifere skelet, frakturer i columna eller knoglesmerter. Voksne bør tilbydes bisfosfonatbehandling ved multiple frakturer i det perifere skelet eller ved vertebrale sammenfald eller nedsat BMD (dvs. en T-score på <-2,5). Behandlingen bør ledsages af behandling med calcium- og D-vitamin-tilskud, som påbegyndes nogle måneder før bisfosfonatbehandlingen.

Korrespondance: Kim T. Brixen, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: kim.brixen@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 8. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Andersen PE Jr., Hauge M. Osteogenesis imperfecta: a genetic, radiological, and epidemiological study. *Clin Genet* 1989;36:250-5.
- Roughley PJ, Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta – clinical and molecular diversity. *Eur Cell Mater* 2003;5:41-7; discussion 47.
- Lund AM, Nicholls AC, Schwartz M et al. Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. *Acta Paediatr* 1997;86:711-8.
- Lund AM, Skovby F, Schwartz M. Serine for glycine substitutions in the C-terminal third of the alpha 1(I) chain of collagen I in five patients with nonlethal osteogenesis imperfecta. *Hum Mutat* 1997;9:378-82.
- Prockop DJ, Constantinou CD, Dombrowski KE et al. Type I procollagen: the gene-protein system that harbors most of the mutations causing osteogenesis imperfecta and probably more common heritable disorders of connective tissue. *Am J Med Genet* 1989;34:60-7.
- Lund AM. Biokemiske og molekylærgenetiske studier ved osteogenesis imperfecta (OI). *Ugeskr Læger* 2002;164:5668.
- Lund AM, Molgaard C, Muller J et al. Bone mineral content and collagen defects in osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1999; 88:1083-8.
- Rauch F, Travers R, Parfitt AM et al. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000; 26:581-9.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5:309-13.
- Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001;97:1227-31.
- Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: implications for cell therapy of bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8932-7.
- Cabral WA, Marini JC. High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2004;74:752-60.
- Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004;303:1198-201.
- Baron R, Gertner JM, Lang R et al. Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983;17:204-7.
- Brenner RE, Vetter U, Bollen AM et al. Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross-linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1994;9:993-7.
- Huax JP, Lokietek W. Is APD a promising drug in the treatment of severe osteogenesis imperfecta? *J Pediatr Orthop* 1988;8:71-2.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1846-50.
- Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87: 64-8.
- Munns CF, Rauch F, Travers R et al. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005;20:1235-43.
- Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta – lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:163-74.
- Dimeglio LA, Ford L, McClintock C et al. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:43-53.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
- Sakkers R, Kok D, Engelbert R et al. Skeletal effects and 2-year outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363:1427-31.
- Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone* 2004;34:539-46.
- Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6):977-986.
- Cho TJ, Choi IH, Chung CY et al. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(5):607-612.
- Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(5):758-763.
- Zacharin M, Kanumakala S. Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(11):1511-1517.
- Adam S, Colapietro F, Fracassi E et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003;18:126-30.
- Gatti D, Viapiana O, Lippolis I et al. Intravenous bisphosphonate therapy increases radial width in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2005; 20(8):1323-1326.
- Rauch F, Travers R, Plotkin H et al. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110(9):1293-1299.
- Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003; 72(2):103-112.
- Munns CF, Rauch F, Mier RJ et al. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;35: 231-4.

34. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL et al. Bisphosphonate-induced osteopenia. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
35. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423-6.
36. Imani P, Vijayasekaran S, Lannigan F. Is it necessary to screen for hearing loss in the paediatric population with osteogenesis imperfecta? *Clin Otolaryngol* 2003;28:199-202.
37. Kuurila K, Pynnönen S, Grenman R. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta in Finland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:187-93.
38. Van der Rijt AJ, Cremers CW. Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: results of a new series. *Otol Neurotol* 2003;24:717-22.
39. Garretsen TJ, Cremers CW. Ear surgery in osteogenesis imperfecta. Clinical findings and short-term and long-term results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:317-23.
40. Pedersen U, Elbrond O. Stapedectomy in osteogenesis imperfecta. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1983;45:330-7.

Traktion til patienter med lænderygssmerter med eller uden iskias med reference til The Cochrane Collaboration

Professor Claus Manniche

Rygcenter Fyn, og
Syddansk Universitet, Part of Clinical Locomotion Science

Traktion har været anvendt som behandling til patienter med smerter i lænden, siden *Hippokrates* mere end 2.400 år tilbage introducerede behandlingsformen. Senere har traktion især været udbredt i de anglosaksiske lande, og inden for de seneste 100 år har den fundet anvendelse i Danmark både i primær- og i sekundærsektoren. Storhedstiden for traktion toppede nok i Danmark for 25 år siden [1] og gennem flere år har det ikke været anbefalet herhjemme at benytte traktion [2, 3]. For tiden benyttes behandlingsformen kun få steder på danske hospitaler [4]. Også i primærsektoren er den på retræte [4]. Denne artikel er skrevet på baggrund af en nyligt udkommet Cochrane-analyse om emnet [5].



Forskellige traktionsmetoder foreskrives. Enten vertikal eller horisontal placering af patienten finder anvendelse. Oftest appliceres en horisontal kraft i legemets længderetning. Den anvendte kraft kan variere fra 5 kg til 50 kg. Trækket kan være konstant eller intermitterende. Det kan ske enten maskinelt eller ved terapeutens eller patientens egen kraft. Patienten er typisk spændt fast på et fladt leje under behandlingen.

Den dominerende hypotese, som ligger til grund for traktionsbehandling, udsiger, at den påførte kraft udspænder og aflaster inflammærede ligamenter, muskler og ledkapsler omkring columna, så mekanisk stress og derved nociceptive impulser mindskes. Samtidig kan afstanden mellem vertebrae øges, en eventuel diskusprolaps trækkes i sig selv, og tryk på nerverødder reduceres.

I 2005 har *Clark et al* gennemført en Cochrane-analyse for at bestemme effektiviteten af traktionsbehandling ved lænderygssmerter. Der blev søgt efter randomiserede studier i flere medicinske databaser, bl.a. The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE. I alt blev der fundet 24 randomiserede kliniske studier, hvori 2.177 patienter indgik, og 1.016 modtog traktion. Alle studier blev evalueret – efter Cochrane Institutets sædvanlige retningslinjer – af to uafhængige eksperter mhp. den metodologiske kvalitet. Fem studier blev vurderet at være af høj metodologisk kvalitet. Herefter blev data ekstraheret fra alle studier, og ved en samlet kvalitativ analyse fastlagde man den videnskabelige evidens for effekten af traktion i forhold til en fempunktsskala fra »høj evidens« til »ingen evidens«. Da man i de inkluderede studier i vekslende grad har medtaget patienter med lænderygssmerter med eller uden iskias, patienter, der har haft smerter i mindre 12 uger, og patienter, der har haft smerter i mere end 12 uger, er analysen under hensyn hertil opdelt i flere delelementer. I det følgende omtales de væsentligste konklusioner: