

Osteoporose og frakturer, der er associeret med lægemidler

1. reservelæge Peter Vestergaard, 1. reservelæge Lars Rejnmark & professor Leif Mosekilde

Aalborg Sygehus, Endokrinologisk Afdeling, og
Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resume

Mange forskellige lægemidler påvirker skelettet. Antiepileptika er ikke forbundet med en væsentlig øgning af risikoen for knoglebrud. Litium er forbundet med en nedsat frakturrisiko. Insulin, metformin og sulfonylurinstoffer er forbundet med nedsat brudrisiko, mens glitazonerne er forbundet med en øget risiko for knoglebrud. De blodtrykssænkende midler samt thiaziddiuretika og nitroglycerin er forbundet med en reduceret frakturrisiko. Loopdiuretika og amiodaron er forbundet med en øget risiko for frakturer. Smertestillende midler varierede fra ingen effekt til øget brudrisiko.

Lægemidler kan påvirke knogleomsætningen på mange måder og dermed føre til osteoporose og frakturer (**Figur 1**). Det er dog langt fra alle lægemidler, der har en negativ virkning på knoglerne. Formålet med denne oversigt er at gennemgå nogle af de mest brugte lægemiddelgrupper og deres virkning på knoglemineralomsætningen samt på risikoen for knogle-

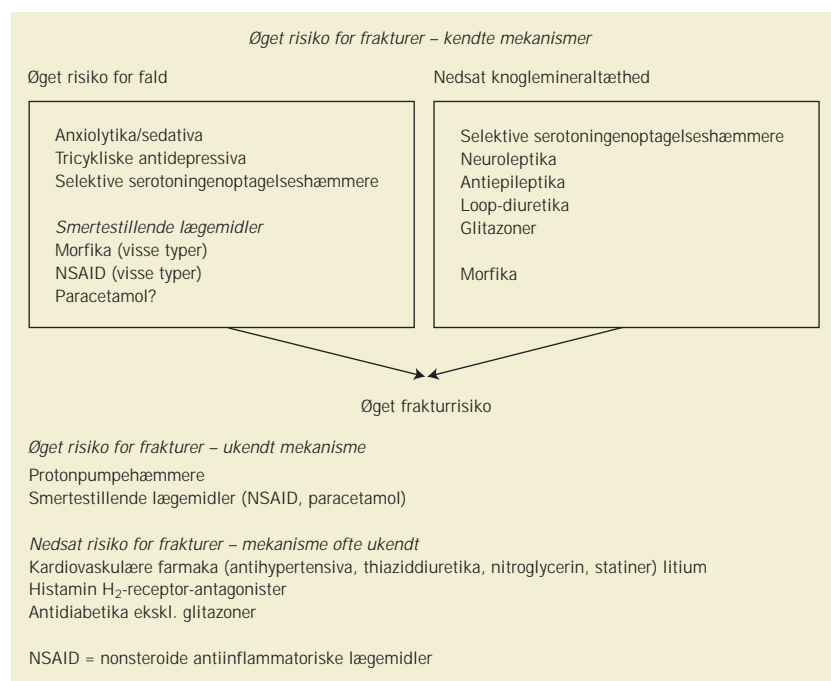
skørhed og frakturer for at aflive nogle af de myter, der er knyttet til visse lægemidler, samt belyse den nyeste viden på området. Prednisoninduceret osteoporose vil ikke blive omtalt. Ved at screene lægemidler for, om de er forbundet med effekter på knoglerne, kan der opnås vigtig viden om virkninger på skelettet på samme måde som ved at screene genotyper for genvariationer. **Tabel 1** giver en oversigt over odds-ratio (OR) for fraktur for brugere af det givne lægemiddel i sammenligning med ikkebrugere samt antal brugere af det pågældende lægemiddel.

Materiale og metoder

PubMed, EMBASE og Web of Science blev søgt med søgeordene *fracture* og den sygdom/tilstand, der var relevant (f.eks. *epilepsy*). Desuden blev abstraktbøger fra J Bone Mineral Research, Bone, Osteoporosis Int og Calcified Tissue Int hånd søgt. Relevante artikler, hvori man rapporterede om sammenhæng mellem frakturer og den tilstand, der var genstand for interesse, blev inddraget. Systematiske *review* havde prioritet over observationelle studier. Af pladshensyn blev kun et studie fremdraget for hver tilstand.

Lægemidler mod epilepsi

Patienter med epilepsi har en øget risiko for frakturer,



Figur 1. Opdeling af lægemidler, der er forbundet med øget eller nedsat brudrisiko ekskl. kortikosteroider. Lægemidler, der er forbundet med uændret brudrisiko (f.eks. perorale cytotatika), er ikke nævnt. Se tekst for mere uddybende mekanismer.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Association mellem udvalgte lægemidler og risiko for ethvert knoglebrud justeret for konfoundere.

Lægemiddelgruppe/lægemidler	Antal brugere, 2006	OR (95% KI)
<i>Antiepileptika [1]</i>		
Carbamazepin	14.284	1,18 (1,10-1,26)
Phenobarbital	5.391	1,79 (1,64-1,95)
Fenytoin	1.883	1,20 (1,00-1,43)
Lamotrigin	20.647	1,04 (0,91-1,19)
Oxcarbazepin	9.646	1,14 (1,03-1,26)
Valproat	14.805	1,15 (1,05-1,26)
Topiramet	5.269	1,39 (0,99-1,96)
<i>Antipsykotika [2]</i>		
Anxiolytika og sedativa $\geq 0,33$ DDD/dag	271.854/304.861 ^{a, b}	1,10 (1,07-1,13)
Neuroleptika $> 0,1$ DDD/dag	555.969 ^{b, c}	1,18 (1,12-1,25)
Tricykliske antidepressiva $\geq 0,75$ DDD/dag	51.101 ^b	1,27 (1,13-1,42)
Selektive serotoninoptagelsesinhibitorer $\geq 0,75$ DDD/dag	273.311 ^b	1,40 (1,35-1,46)
Litium ≥ 850 DDD [3]	8.792 ^b	0,72 (0,59-0,89)
<i>Antidiabetika [4]</i>		
Insulin ≥ 2.000 DDD	59.513 ^b	0,88 (0,76-1,02)
Metformin ≥ 500 DDD	78.300 ^{b, d}	0,81 (0,70-0,93)
Sulfonylurinstoffer ≥ 1.300 DDD	63.713 ^b	0,85 (0,76-0,95)
Glitazoner [5]*	4.299	1,74 (1,31-2,31)
<i>Kardiovaskulære farmaka</i>		
Thiaziddiuretika [6]	425.223	0,90 (0,88-0,93)
Loop-diuretika [7]	184.467	1,04 (1,01-1,07)
Betablokkere [8]	235.222	0,91 (0,88-0,93)
Calciumantagonister [8]	203.249	0,94 (0,91-0,96)
Angiotensinconverterende enzymhæmmere (inkl. AT2-blokkere) [8]	328.973	0,93 (0,90-0,96)
Amiodaron [9]	6.663	1,47 (1,21-1,78)
Digoxin [9]	53.372	0,75 (0,71-0,79)
Orale antikoagulantia [10]	73.437	1,10 (1,03-1,18)
Nitroglycerin [11]	76.845	0,89 (0,86-0,92)
<i>Midler mod mavesår [12]</i>		
Protonpumpehæmmere	344.436	1,18 (1,12-1,43)
Histamin H ₂ -receptor-hæmmere	50.445	0,88 (0,82-0,95)
<i>Smertestillende lægemidler</i>		
Morfin [13]	29.860	1,47 (1,37-1,58)
Oxycodon [13]	45.318	1,36 (1,08-1,59)
Nicomorfin [13]	4.169	1,57 (1,38-1,78)
Pethidin [13]	4.054	0,98 (0,89-1,08)
Tramadol [13]	235.421	1,54 (1,49-1,59)
Kodein [13]	100.427	1,16 (1,12-1,20)
Paracetamol [14]	336.894 ^e	1,45 (1,41-1,49)
Acetylsalicylsyre [14]	329.768 ^e	0,92 (0,76-1,12)
Ibuprofen [14]	486.957	1,76 (1,72-1,81)
Naproxen [14]	32.598	1,37 (1,29-1,46)
Celecoxib [14]	3.232	0,94 (0,84-1,04)
Rofecoxib [14]	0	1,02 (0,96-1,07)
<i>Midler mod cancer</i>		
Methotrexat [15]	433	1,01 (0,91-1,12)
Azathioprin [15]	19.826	1,17 (1,03-1,33)
Tamoxifen	805	-
Aromatasehæmmere [16]	315	1,21 (1,03-1,43)

OR = Odds-ratio; KI = Konfidensinterval; DDD = Definerede døgn-doser.

*) Ujusteret, beregnet for mænd og kvinder samlet.

a) Tallene angiver antal personer i behandling med hhv. anxiolytika og sedativa. Tallene kan ikke umiddelbart adderes, da en og samme person kan være i behandling med begge typer af lægemidler og i så fald vil tælle med i begge opgørelser.

b) Det gennemsnitlige forbrug (DDD/dag) er ukendt.

c) Brugere af psykofarmaka, inkl. litium (ATC-kode N05).

d) Antal brugere kan være lidt større, da brugere af kombinationspræparater ikke er indregnet.

e) Indbefatter kun patienter, som har indløst recept på præparatet (brugere af håndkøbspræparater er ikke indregnet).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

men det er væsentligst på grund af traumer under epileptiske anfald, f.eks. columnafrakturer pga. kramper i rygmuskulaturen eller perifere brud pga. fald under generaliserede anfald eller absencer [17-21]. Frakturrisikoen er således knyttet til antallet og sværhedsgraden af epileptiske anfald [17].

Patienter, der er i behandling med antiepileptika, kan have en nedsat knoglemineraltæthed (*bone mineral density*, BMD), der formentlig kun forklarer en mindre del af stigningen i frakturrisiko [17, 22-24]. Nedsættelsen af BMD er ofte mindre udtalt ($< \frac{1}{2}$ T- eller Z-score) [17]. Det nedsatte BMD kan dog i lige så høj grad være knyttet til grundsygdommen som til behandlingen. Børn med udviklingsforstyrrelser har således oftere end andre børn epilepsi, men disse børn har ofte også vækstforstyrrelser samt dårlig ernæring og D-vitamin-mangel på grund af deres ofte svære, samtidige handicap, og alle disse forhold øger risikoen for nedsat BMD [23, 25]. I epidemiologiske studier har man kun fundet en meget ringe øgning i antallet af knoglebrud ved behandling med antiepileptika [1]. Således var carbamazepin, oxcarbazepin, clonazepam, og valproat forbundet med en meget lille øgning i OR på 1,1-1,2, mens phenobarbital var forbundet med en noget højere OR på 1,8 formentlig på grund af den sedative effekt, der giver en øget risiko for fald [1]. Etosuximid, lamotrigin, phenytoin, primidon, tiagabin, topiramet og vigabatrin var ikke statistisk signifikant forbundet med en øget frakturrisiko, men sikkerhedsgrænserne for den relative risiko var dog så brede, at de overlappede med de antiepileptika, der var signifikant associeret med frakturer [1]. Det så ud til, at antiepileptika, der var leverinducerende (phenobarbital, phenytoin og mysolin), var forbundet med en lidt højere brudrisiko end ikkeleverinducerende antiepileptika [1]. Dette kan skyldes, at de leverinducerende farmaka øger kataboliseringen af D-vitamin-metabolitter, hvilket medfører lavere serumkoncentrationer. Her er det særlige grupper af institutionaliserede, ofte multihandikappede patienter med latent D-vitamin-mangel, der er i særlig risiko.

Det vides ikke, om antiepileptika ændrer knoglenes brudstyrke, således at sammenhængen mellem BMD og frakturrisiko ændres. Mere forskning på området er derfor påkrævet, da de fleste studier er observationelle.

Som konklusion må det således siges, at det er vigtigt at kontrollere antallet af epileptiske anfald for at forebygge frakturer, mens nedsættelsen af knoglemineralindholdet i en del tilfælde er begrænset. En adækvat D-vitamin-status bør dog opretholdes [26-30].

Psykofarmaka

Psykiatriske sygdomme kan være forbundet med en øget risiko for brud dels ved selvmutilerende adfærd, dels på grund af den medicin, der bruges. Ændrede spisemønstre kan også føre til mangel på næringsstoffer til knoglerne med osteoporose til følge [31].

Anxiolytika og sedativa

Disse lægemidler kan virke sløvende og øge risikoen for fald. En alternativ mulighed er, at søvnløshed er associeret med en øget risiko for fald, og at hypnotika så bliver associeret med frakturer på grund af *confounding by indication*. Man har i epidemiologiske studier påvist en lille øgning i antal frakturer selv ved lave doser [2]. Der har ikke været påvist sammenhæng mellem halveringstid og risiko for brud [32-39]. Den kliniske betydning af anxiolytika og sedativa for frakturrisiko er formentlig lille, men forsigtighed bør udvises ved ordination til ældre, faldtruede patienter.

Neuroleptika

Neuroleptika kan på grund af deres antidopaminerge virkning øge serumprolaktin, hvilket muligvis kan nedsætte BMD [40, 41]. Neuroleptika kan sammen med grundsygdommen, som de bruges imod, muligvis være forbundet med en øget risiko for fald. I epidemiologiske studier har man påvist en ganske let øget frakturrisiko ved brug af neuroleptika [2].

Antidepressiva

Tricykliske antidepressiva har traditionelt været forbundet med en øget brudrisiko på grund af, at der er en øget risiko for fald knyttet til den antikolinerge effekt [2, 42-44]. I nyere studier har man dog også påvist en øget brudrisiko ved brug af selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI). Denne risiko har endog været større end ved brug af tricykliske antidepressiva [2, 43, 45, 46]. Da knoglecellerne indeholder serotoninreceptorer, kan der være en direkte effekt på knoglerne af SSRI-præparater [47], ligesom man i nyere studier har påvist nedsat BMD [48].

Litium

Modsat de øvrige psykofarmaka er litium i epidemiologiske studier vist at være forbundet med en nedsat frakturrisiko [3, 49]. Virkningen kan muligvis skyldes en anabol virkning på knoglerne medieret via det såkaldte Wnt-signal-system eller den calciumfølsomme receptor (CaSR), men mere forskning er påkrævet [50-63].

Antidiabetika

Diabetes er i sig selv forbundet med en øget risiko for frakturer [64]. Patienter med type 1-diabetes (T1D) har en nedsat knoglemineraltæthed, mens patienter med type 2-diabetes (T2D) har en øget knoglemineraltæthed [64]. Forskellen kan bl.a. skyldes variationer i *body mass index* (BMI), hvor det gennemsnitligt højere BMI ved T2D medfører en højere BMD end ved T1D [64], men sammenhængen er kompleks. Den højere risiko for frakturer er relateret til en række forhold, herunder komplikationer i forbindelse med diabetes, risiko for fald og ændring i kalciummetabolismen relateret til hyperglykæmi [65] og D-vitamin-mangel. Behandling med insulin og de perorale antidiabetika metformin og sulfonylurin-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

stoffer var i et epidemiologisk studie forbundet med en tendens til færre frakturer [4]. Faldet i antal frakturer skyldes formentlig den antidiabetiske virkning af stofferne, der fjerner nogle af de negative knoglemetaboliske virkninger ved hyperglykæmien snarere end en specifik knogleanabol virkning af stofferne [4].

Andre perorale antidiabetika (væsentligst acarbose) var ikke forbundet med nogen signifikant ændring i hyppigheden af frakturer, men antallet af brugere var begrænset i undersøgelsen [4].

Der er for nylig vedrørende glitazonerne fremkommet data, der har givet anledning til bekymring, idet der er fundet nedsat BMD [66] og en øget risiko for perifere frakturer [5]. Risikoen er muligvis knyttet til glitazonernes effekt på osteoklaster og osteoblaster [67]. Flere data er påkrævet, men indtil videre må forsigtighed tilrådes ved brug af glitazoner hos patienter, der er i risiko for osteoporose.

Kardiovaskulære farmaka

Diuretika

Thiaziddiuretika (TD) og loopdiuretika (LD) har modsatrettede effekter på calciumhomøostasen. Den renale calciumudskillelse øges således under behandling med LD, mens den mindskes ved behandling med TD [68]. I forlængelse heraf har man i flere randomiserede kontrollerede studier (RCT) påvist, at TD øger BMD og i case-kontrol-studier er der fundet en reduceret forekomst af frakturer hos patienter, der var i behandling med TD [6, 69-71]. Der foreligger imidlertid ikke RCT, hvori frakturforekomsten hos osteoporosepatienter belyses, hvorfor TD ikke bør anvendes som osteoporosebehandling. TD påvirker ikke plasmakoncentrationen af parathyroideahormon (p-PTH), hvorimod LD dosisafhængigt øger p-PTH. Målt 4-6 timer efter indtag af LD er p-PTH således øget med op til 100%, og målt 24 timer efter tabletindtag er p-PTH øget med ca. 25% pr. 40 mg furosemid (svarende til 1 mg bumetanid) [72, 73]. Som følge af det øgede kalktab med urinen og den deraf følgende stigning i p-PTH er der i flere studier fundet en mindsket BMD hos patienter, der var i behandling med LD, og i et RCT, som inkluderede kardiovaskulært raske, postmenopausale kvinder, blev der som følge af et års behandling med 2 mg bumetanid pr. dag i forhold til placebo fundet et fald i BMD på ca. 2% [73]. I overensstemmelse hermed er LD i case-kontrol-studier fundet at være forbundet med en let øget risiko for hoftenære frakturer [7].

Statiner

I dyreeksperimentelle studier har man påvist, at behandling med statiner kan forårsage knogleanabole effekter, og i case-kontrol-studier er statiner fundet at være forbundet med en reduceret frakturforekomst [74-76]. Imidlertid har man i studier med mennesker ikke påvist klar effekt af statinbehandling på BMD eller biokemiske knoglemarkører, hvorfor der er rejst tvivl om, hvorvidt den reducerede frakturforekomst

Faktaboks

Frakturer associeret med lægemidler

Lægemidler er i forskellig grad forbundet med risikoen for frakturer. Selv blandt lægemidler fra samme terapeutiske gruppe kan associationen være forskellig

Blandt lægemidler, der er forbundet med en reduceret risiko for frakturer, kan nævnes orale antidiabetika, histamin H₂-receptor-antagonister, litium, thiaziddiuretika, nitroglycerin, digoxin og blodtryksænkende medikamina af alle klasser

Af lægemidler, der er forbundet med en øget frakturrisiko, kan nævnes protonpump hæmmere, antidepressiva, glitazoner, loop-diuretika og amiodaron, aromatasehæmmere samt en del stærkere smertestillende lægemidler og paracetamol samt visse nonsteroidale lægemidler (bl.a. ibuprofen)

Af lægemidler med mindre indflydelse på risikoen for knoglebrud kan nævnes antiepileptika, neuroleptika og anxiolytika og sedativa samt en del midler mod cancer og en del mildere smertestillende lægemidler

Viden om disse forhold er derfor vigtig ved valg af lægemidler til patienter med osteoporose. Thiaziddiuretika kunne f.eks. foretrækkes for loop-diuretika, digoxin i stedet for amiodaron, litium i stedet for andre psykofarmaka, histamin H₂-receptor-antagonister i stedet for protonpump hæmmere, hvor det er muligt

kan tilskrives egentlige biologiske effekter af statiner på knoglevævet [77]. Da statiner recirkuleres i det enterohepatiske kredsløb, er det muligt, at statinkoncentrationen i knoglevævet er så lille, at den ikke kan udøve knogleanabole effekter, selv om de er påvist i de dyreeksperimentelle studier. I forlængelse heraf er det blevet foreslået, at den reducerede frakturforekomst hos statinbehandlede muligvis kan tilskrives, at denne patientgruppe på forskellig vis adskiller sig fra baggrundsbefolkningen (levevis mv.), og at sådanne forhold resulterer i en ændret frakturrisiko [78]. Imidlertid har man i nogle studier fundet, at kun behandling med lipofile statiner (f.eks. simvastatin) og ikke behandling med hydrofile statiner (f.eks. pravastatin) eller nonstatin-lipidsænkende lægemidler er forbundet med en mindsket frakturrisiko, hvilket kan tyde på en direkte farmakologisk effekt på knoglevævet [74].

Antiarytmika/antihypertensiva/nitroglycerin

Der er kun udført få studier af risiko for fraktur i relation til behandling med forskellige antiarytmika/antihypertensiva. Således er der beskrevet en lille reduktion i forekomsten af frakturer hos patienter, der var i behandling med betablokkere, calciumantagonister og angiotensinconverterende en-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

zym (ACE)-hæmmere [8]. På osteoblaster er der påvist receptorer for de pågældende lægemidler, hvorfor en direkte effekt på knogleomsætning er mulig. Ligeledes er der fundet en mindsket frakturrisiko hos patienter, der var i behandling med digoxin, hvorimod behandling med amiodaron var forbundet med en øget risiko for fraktur [9]. Mekanismen herfor er ikke endeligt afklaret. En mulig forklaring er, at digoxin ud over at styrke hjertemuskulaturen også udøver positive effekter på skeletmuskulaturen og dermed mindsker risikoen for fald. Fotosensibilisering af huden er en velkendt bivirkning ved behandling med amiodaron, hvorfor det er muligt, at amiodaronbehandling er forbundet med en øget forekomst af D-vitaminmangel og dermed en øget frakturrisiko.

Der er også ved brug af nitroglycerin fundet en reduktion i antallet af frakturer [11]. Mekanismen er ikke kendt i detaljer, men kan være relateret til en hæmning af proinflammatoriske cytokiner, hvorved knogleresorption mindskes.

Antikoagulantika

Antikoagulantika virker som K-vitamin-antagonister (VKA). Da K-vitamin er en væsentlig kofaktor ved den posttranslationelle karboxylering af flere af de proteiner, som indgår i knoglematrix, har man i flere studier undersøgt, om behandling med VKA er forbundet med ændringer i BMD og risikoen for fraktur. I hovedparten af studierne er VKA ikke fundet at have betydelige effekter på BMD eller være forbundet med risikoen for frakturer [79, 80]. I et nyligt case-kontrol-studium blev der imidlertid fundet en øget forekomst af frakturer hos patienter, som havde fået behandling med en relativt lille akkumuleret dosis af VKA (< 100 definerede døgn-doser), hvorimod risikoen for fraktur ikke var øget hos patienter, som havde fået behandling med en større akkumuleret dosis [10]. En sådan effekt på risikoen for fraktur kan næppe tilskrives en biologisk virkningsmekanisme af VKA på knoglevævet. En mulig forklaring er, at den sygdom, som nødvendiggør initiering af behandling med VKA (f.eks. en nyopstået atrieflimren eller dyb venetrombose), er forbundet med en øget frakturrisiko, som efterfølgende normaliseres, når grundsygdommen er velbehandlet.

Midler mod mavesår

Protonpumpehæmmere (PPI) kan ud over at påvirke protonpumpen i ventrikelslimhinden teoretisk også nedsætte syresekretionen fra osteoklasterne, hvorved den osteoklastiske knogleresorption hæmmes. Dette skulle teoretisk øge BMD og nedsætte antallet af knoglebrud. Koncentrationen i knoglevævet er dog meget lav ved peroral indtagelse. Faktisk er PPI i epidemiologiske studier forbundet med en øgning i frakturhyppigheden [12]. Dette kan teoretisk skyldes, at protonpumpehæmmerne nedsætter surhedsgraden i ventriklen og dermed nedsætter calciumabsorptionen, hvilket fører til sekundær hyperparatyroidisme [12]. En alternativ mulighed er nedsættelse af absorptionen af cobalamin, der via homocyc-

stein kan påvirke knogleomsætningen, men dette er ikke undersøgt i detaljer.

Modsat PPI har histamin H₂-receptor-blokerende midler i epidemiologiske studier været forbundet med et fald i antallet af knoglebrud [12]. Histamin H₂-receptor-blokerende midler er i rottestudier påvist at hæmme osteoklasterne, hvilket teoretisk kunne pege på en antiresorptiv virkning, der måske kunne forklare faldet i antal knoglebrud. Mere forskning på området er dog påkrævet.

Smertestillende lægemidler

De stærkere smertestillende lægemidler af morfikagruppen kan påvirke balanceevnen med en øget risiko for fald til følge [13]. Der er dog i epidemiologiske studier observeret en i øjeblikket uforklaret forskel på de stærkere analgetika, idet morfin, fentanyl, oxycodon, nicomorphin, ketobemidon, tramadol og codein var forbundet med en signifikant øget frakturrisiko, mens buprenorphin, petidin, dextropropoxyphen og kombinationer af acetylsalicylsyre og kodein ikke var forbundet med en øget risiko for knoglebrud [13]. Forskellen kunne ikke umiddelbart forklares af forskelle i farmakokinetiske parametre [13].

Blandt de svagere analgetika var der også forskelle, idet diclofenac, etodolac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, lornoxicam, naproxen, piroxicam og tenoxicam var forbundet med en signifikant øget risiko for knoglebrud ved brug inden for det seneste år, mens acetylsalicylsyre, aceclofenac, celecoxib, diflunisal, flurofen, meloxicam, nabumeton, phenylbutazon, rofecoxib, sulindac, tiaprofen og tolfenac ikke var forbundet med en ændring i frakturrisiko ved brug inden for det seneste år [14]. Heller ikke her kunne forskellene forklares af variationer i farmakokinetiske egenskaber eller mulighed for at blokere Cox-1- eller Cox-2-systemet [14]. Mekanismerne bag den øgede frakturrisiko kan være en påvirkning af ligevægtssansen på samme måde som for stærke analgetika [81]. Acetylsalicylsyre var ikke forbundet med en øget risiko for knoglebrud, mens paracetamol var forbundet med en uforklaret øget risiko for knoglebrud. Mere viden på området er påkrævet.

Cytostatika

Cytostatika bruges på en række områder. Hos cancerpatienter kan hypogonadisme enten på grund af grundsygdommen eller på grund af gonadeaffektion via behandling (cytostatika, operation, bestråling eller aromatasehæmmere) medføre osteoporose. Kvalme og opkastning med nedsat fødeindtagelse kan også medføre afkalkning af skelettet.

Tamoxifen er en partiel østrogenreceptoragonist og -antagonist og har derfor raloxifenlignende effekter, hvilket øger BMD [82], mens større frakturstudier ikke foreligger. Til gengæld fører aromatasehæmmere til et tab af BMD og en øget risiko for knoglebrud på grund af nedsættelsen af serumøstrogen [16].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

En række cytostatika kan også bruges peroralt til behandling af f.eks. reumatoid arthritis (methotrexat), forebyggelse af afstødning af transplantater (cyklosporin) og diverse andre tilstande (azathioprin etc.). I et epidemiologisk studie har man ikke fundet tegn på, at methotrexat, cyclosporin eller azathioprin var forbundet med en ændret brudrisiko [15]. Her er det formentlig grundsygdommen mere end lægemidlet, der betinger en evt. øgning af brudrisikoen.

Korrespondance: *Peter Vestergaard*, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 17. september 2007
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of anti-epileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:1330-7.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporosis Int* 2006;17:807-16.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Reduced relative risk of fractures among users of Lithium. *Calcif Tissue Int* 2005;77:1-8.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005;76:167-75.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006;259:117-24.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006;24:581-9.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. *Osteoporosis Int* 2006;18:409-17.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol* 2007;118:338-44.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1811-7.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine h(2) receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006;260:76-87.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, and acetaminophen and the effects of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:84-94.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:69-75.
- Mincey BA, Duh MS, Thomas SK et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006;7:127-32.
- Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:277-86.
- Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:267-78.
- Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK et al. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders – a nation-wide register study. *Int J Eat Disord* 2002;32:301-8.
- Higuchi T, Komoda T, Sugishita M et al. Certain neuroleptics reduce bone mineralization in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1987;18:185-8.
- Blizotes M, Gunness M, Eshleman A et al. The role of dopamine and serotonin in regulating bone mass and strength: studies on dopamine and serotonin transporter null mice. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2:291-5.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2007;18:427-44.
- Vestergaard P. Osteoporosis and fracture risk in patients with diabetes. *SIIC* 2006;11:1.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3349-54.
- Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA et al. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005;146:1226-35.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR et al. Dose-effect relations of loop- and thiazide diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur J Clin Invest* 2003;33:41-50.
- Jones G, Nguyen T, Sambrook PN et al. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995;10:106-11.
- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
- Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women. *Am J Med* 2000;109:362-70.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Loop diuretics alter the diurnal rhythm of endogenous parathyroid hormone secretion. *Eur J Clin Invest* 2001;31:764-72.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006;21:163-70.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2006;79:27-36.
- Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone* 2004;34:609-18.
- Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19:737-44.
- Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8:276-9.
- Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 1999;9:441-8.
- Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1998;128:829-32.
- Lovell SJ, Taira T, Rodriguez E et al. Comparison of valdecoxib and an oxycodone-acetaminophen combination for acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2004;11:1278-82.
- Love RR, Maxess RB, Barden HS et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6.