

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2859-65.
29. Gratacos J, Collado A, Pons F et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-24.
 30. Gough AKS, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
 31. Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B et al. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997;40:2022-9.
 32. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
 33. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
 34. Ferracchioli G, Salaffi F, de Vita S et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996;23:624-8.
 35. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000;355:248-50.
 36. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
 37. Dimal HP, Domej W, Leb G et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001;16:2132-41.
 38. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
 39. Grotz WH, Munding FA, Gugel B et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:912-5.
 40. Glorieux F, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.

Lægemedler med sideeffekter, der påvirker calciumhomøostasen, knoglemetabolismen og risikoen for fraktur

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

Århus Sygehus, Århus Universitetshospital,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Resumé

Adskillige hyppigt anvendte lægemidler, som bruges til behandling af sygdomme uden direkte relation til kalkstofskiftet, har sideeffekter som påvirker calciumhomøostasen, knoglemetabolismen og frakturrisikoen. Thiaziddiuretika (TD) mindsker, mens loopdiuretika (LD) øger kalkudskillelsen med urinen. Plasma-parathyroideahormon stiger under behandling med lithium og LD. En mindsket knoglemineraltæthed (BMD) og en øget frakturrisiko er observeret hos patienter i behandling med neuroleptika, antiepileptika, vitamin K-antagonister, heparin, og LD. Tillige er risikoen for fraktur øget hos patienter i behandling med antidepressiva og benzodiazepiner, angiveligt som følge af en øget faldtendens. Omvendt stiger BMD under behandling med TD, tillige med at behandling med TD er associeret med en reduceret frakturrisiko. Statinbehandling er ligeledes associeret med en mindsket frakturrisiko; dog er denne effekt næppe et direkte resultat af den farmakologiske behandling, men nærmere et udtryk for en såkaldt *healthy drug user effect*.

dier (RCT), som har haft til formål at belyse disse sideeffekter. For de fleste lægemidler foreligger der kun resultater fra ikke-RCT, hvor det er vanskeligt at adskille en mulige effekt af den farmakologiske behandling fra en evt. effekt af selve sygdommen. Det er ofte kun muligt at sandsynliggøre, at en observeret effekt skyldes selve den farmakologiske behandling ved at sammenligne ubehandlede patienter med patienter i behandling med det pågældende lægemiddel. En sådan metodologi er imidlertid ikke ideel, idet netop det forhold, at nogle patienter modtager behandling med et givent lægemiddel, kan skyldes, at deres sygdomsforløb adskiller sig fra forløbet hos patienter med samme sygdom, som ikke behandles. Bl.a. kan patienters overordnede helbredstilstand være af betydning. Personer med en forventet kort restlevetid vil således kun sjældent blive sat i behandling med lægemidler, som f.eks. har til hensigt at forebygge mulige komplikationer til et let forhøjet blodtryk eller hyperkolesterolemie. Som følge heraf er det muligt, at patienter i behandling med f.eks. statiner eller anti-hypertensiva er selekteret i forhold til baggrundsbefolkningen i den forstand, at der er flere personer med alvorlig sygdom i baggrundsbefolkningen end i gruppen af patienter med de pågældende lægemidler.

Ved en sammenligning mellem patienter, der er i behandling med et sådant lægemiddel, og baggrundsbefolkningen kan en påvist positiv effekt nærmere være et udtryk for, at der er tale om en selekteret patientgruppe – end at der er tale om en reel farmakologisk effekt. Foruden forskelle i overordnet helbredstilstand, sygdomsforløb og sværhedsgrad kan en så-

En række lægemidler har sideeffekter, som påvirker calciumhomøostasen og/eller knoglemetabolismen. Kun for ganske få lægemidler er der udført randomiserede kontrollerede stu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kaldt *healthy drug user effect* være af betydning. Herved forstås det forhold, at patienter, som gennem lang tid har vedligeholdt en høj kompliance ved behandling med et lægemiddel adskiller sig fra patienter med en ringe kompliance. I et RCT blev der således både i placebogruppen og i den aktive behandlingsgruppe fundet en højere mortalitet blandt deltagere med en ringe kompliance end blandt deltagere med en høj kompliance [1]. En *healthy drug user effect* kan i særdeleshed være en konfounder, når en mulig effekt er relateret til behandlingsvarigheden.

I denne artikel beskrives forholdene for en række medikamina, der ikke direkte er målrettet knoglesygdomme eller forstyrrelser i calciumstofskiftet. Lægemidler, som omtales, er anført i **Tabel 1**. Artiklen omhandler ikke kønshormoner, glukokortikoider eller lægemidler til behandling af thyroidea-sygdomme, der omtales andetsteds i dette temanummer.

Materiale og metoder

Litteratursøgning er foretaget i MEDLINE og Embase ved at kombinere med MeSH-termerne *parathyrin, bone, fracture, metabolism* og *osteoporosis*, med termerne *drugs* samt navnene for anførte lægemidler. Desuden er der søgt og gennemlæst engelsksprogede oversigtsartikler.

Neuroleptika

Neuroleptika hæmmer dopaminreceptorerne og øger derved plasmakoncentrationen af prolaktin. Foruden at udøve en direkte hæmmende effekt på osteoblastiske celler mindsker prolaktin plasmakoncentrationen af kønshormoner. Flere ukontrollerede undersøgelser har vist en nedsat knoglemine-raltæthed (BMD) hos patienter i behandling med neuroleptika [2]. Ligeledes er der fundet en invers sammenhæng mellem BMD og behandlingens varighed [3]. Behandling med neuroleptika er blevet associeret med en fordoblet risiko for hoftefrakturer (odds-ratio (OR) 2,0; 95% konfidensinterval (KI): 1,6-2,6) [4]. De nævnte studier er imidlertid udført på relativ små patientpopulationer, hvor der kun i beskedent omfang er kontrolleret for potentielle konfoundere som f.eks. fysisk aktivitet og rygning.

Lithium

Lithium påvirker den calciumfølsomme receptor (CaSR) i bl.a. parathyroideacellerne, således at calcium-*set-point* forrykkes mod højre, og sekretionen af parathyroideahormon (PTH) øges [5]. Samtidig nedsættes den renale calciumudskillelse [6].

Hos patienter i behandling med lithium er der fundet en øget plasmakoncentration af både calcium og PTH. I et prospektivt kohortestudium blev der således hos 53 patienter rapporteret om en ca. 40% stigning i plasma-PTH i løbet af toårsbehandling med lithium. I et svensk tværnsitsstudium blev det fundet at 2,7% af 142 patienter, som havde været i behandling med lithium i mere end 15 år, havde gennemgået parathyroi-

Tabel 1. Påviste associationer mellem behandling med udvalgte lægemidler og frakturrisiko. Tabellen inkluderer ikke alle publicerede studier, men præsenterer eksempler på repræsentative studier.

Lægemiddel	Frakturtype	Odds-ratio/ relativ risiko*	Reference
Neuroleptika	Hoftefraktur	2,0 (1,8-2,6)	[4]
	Hoftefraktur	1,61 (1,29-2,01)	[11]
Lithium	Der foreligger ikke frakturdata		
Antidepressiva	Alle nonvertebrale frakturer	1,25 (0,99-1,58)	[10]
	Hoftefrakturer	1,65 (1,05-2,57)	[10]
	Hoftefraktur	1,46 (1,22-1,75)	[11]
Benzodiazepiner	Hoftefraktur	1,46 (1,21-1,76)	[33]
	Hoftefraktur	3,78 (1,60-8,92)	[12]
	Hoftefraktur	1,8 (1,3-2,4)	[4]
Fenytoin	Alle frakturtyper	2,4 (1,1-5,4)	18
Gonadotropin releasing hormon-agonister	Columnafraktur	Radiologisk påvist vertebrale frakturer hos 44%	[20]
Vitamin K-antagonister	Columnafraktur	5,3 (3,4-8,0)	[22]
	Alle frakturtyper	1,0 (0,6-1,7)	[23]
Heparin	Alle frakturtyper	Symptomatiske vertebrale frakturer hos 2,2%	[27]
Statiner	Hoftefraktur	0,68 (0,50-0,93)	[30]
Thiaziddiuretika	Hoftefraktur	0,82 (0,73-0,91)	[37]
Loopdiuretika	Hoftefraktur	1,0 (0,6-1,5)	[40]
	Hoftefraktur	3,9 (1,5-10,4)	

*) 95% konfidensinterval.

dekirurgi. I in vitro-studier har man påvist, at lithium gennem sin virkning på CaSR kan stimulerer proliferationen af parathyroideaceller [7]. I dyreeksperimentelle studier er der ikke fundet tegn på, at lithium per se påvirker knogleresorptionen. I et dansk prospektivt studium blev der fundet en invers relation mellem behandlingsvarigheden og BMD hos 13 patienter [8], mens der i to tværnsitsstudier, som inkluderede henholdsvis 23 og 26 patienter ikke kunne påvises effekt af lithiumbehandling på BMD. Der foreligger ikke frakturdata.

Antidepressiva

I flere epidemiologiske studier er der påvist en ca. 50% øget frakturrisikoen hos patienter i behandling med enten selektive serotoninoptagelseshæmmere eller tricycliske antidepressiva [9, 10]. En øget faldtendens er angiveligt af betydning.

Der er således påvist en positiv sammenhæng mellem behandling med antidepressiva og hyppigheden af fald. Der mangler data, som beskriver, om behandling med antidepressiva påvirker BMD og knogleomsætningen. I ovennævnte studier er der i stort omfang korrigeret for mulige konfoundere såsom kropsvægt, rygning, alkoholindtag og behandling med andre lægemidler. Derimod er der i studierne ikke taget hen-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Hovedbudskabet i denne artikel

- En række af lægemidler, som almindeligvis ikke bruges til behandling af sygdomme i calciumhomøostasen og knoglemetabolismen påvirker den renale calcium-ekskretion, plasma-parathyroideahormon, knogle-mineraltæthed og/eller risikoen for fraktur.

Hvad er betydningen af den viden, som præsenteres

- Patienter i behandling med de pågældende lægemidler bør regelmæssigt undersøges for mulige sidevirkninger til behandlingen, herunder hyperparatyroidisme og et nedsat knoglemineralindhold. Frakturforebyggende foranstaltninger bør iværksættes hos en del af patienterne.

Hvilken yderligere viden er der brug for

- I flere af de anførte studier kan selektionsmekanismer og/eller en *healthy drug user effect* være af betydning for de opnåede resultater. Der er behov for udvikling af metoder, som kan redegøre for egentlige farmakologiske effekter af de anførte lægemidler.
- Der er behov for en yderligere vurdering af, hvorvidt behandling med nogle af de anførte lægemidler bør betragtes som egentlige risikofaktorer for fraktur – og om der som følge heraf bør iværksættes osteoporose-profylakse på et tidligt tidspunkt (i lighed med anbefalingerne for osteoporoseprofylakse ved behandling med glukokortikoider).

syn til, hvorvidt den depressive sygdom i sig selv påvirker risikoen for fraktur. Dette er angiveligt af betydning, idet patienter med ubehandlet depression har en øget faldtendens og en øget frakturrisiko.

Anxiolytika og hypnotika

I case-kontrol-studier er det påvist, at risikoen for hoftefrakturer er øget med en faktor 1,5-3,8 hos patienter, der er i behandling med benzodiazepiner [4, 11, 12]. Årsagen hertil er angiveligt en øget faldtendens. Det er uafklaret, om benzodiazepiner med en lang plasmahalveringstid øger risikoen for fald og fraktur mere end præparater med en kortere virkningsvarigheden [13]. I EU-landene i 2000 er de samfundsøkonomiske omkostninger i form af hospitalsudgifter til behandling af fald relateret til benzodiazepiner estimeret til 1,8 mia. euro (95% KI 1,5-2,2 mia. euro).

Antiepileptika

Hos patienter, der er i behandling med leverinducerende antiepileptika (f.eks. phenytoin og carbamazepin), er der beskrevet en øget metabolisering af kønshormoner og af vitamin D med ledsagende sekundær hyperparatyroidisme og osteomalaci [14]. I overensstemmelse hermed er der fundet en øget

knogleomsætning og et reduceret BMD i hoften og ryggen [15]. Effekten af ikkeleverinducerende antiepileptika (f.eks. valproat) er kun sparsomt undersøgt, men der foreligger studier, hvis resultater tyder på, at behandling med disse præparater også mindsker BMD [15]. Behandlingens varighed er af betydning for effekten på BMD [16, 17]. Epilepsi er i sig selv associeret med en øget frakturrisiko [18]. Desuden tyder flere undersøgelser på, at behandling med antiepileptika per se øger risikoen for fraktur. Imidlertid er der en vis divergens i litteraturen, hvad angår effekten af de enkelte præparater på risikoen for fraktur [18, 19].

Gonadotropin releasing hormon-analoger

Gonadotropin releasing hormon-analoger (GnRH-agonister) mindsker hypofysens syntese af FSH og LH. Dette medfører hypogonadisme i det ovarierne og testiklernes hormonproduktion hæmmes. Hos mænd med prostatacancer forårsager behandling med GnRH-agonister således en øget knogleomsætning og et fald i BMD som korrelerer inverst med behandlingens varighed [20]. Ved røntgenundersøgelse af 87 mænd med prostatacancer i behandling med GnRH-agonister blev der fundet vertebrale frakturer hos 44% [20]. Ligeledes er der hos kvinder i behandling med GnRH-agonister pga. f.eks. endometriose fundet en øget knogleomsætning og et fald i BMD. I det omfang at behandlingen ikke har ført til, at der er opstået frakturer er ændringerne reversible. Samtidig behandling med antiresorptive lægemidler (f.eks. bisfosfonater) mindsker de negative effekter af GnRH-agonister på knoglevævet.

Vitamin K-antagonister

Oral antikoagulantika virker som vitamin K-antagonister (VKA). I in vitro-studier har man vist, at vitamin K-hæmmer knogleresorptionen. Tillige er vitamin K nødvendig for den posttranslationelle carboxylering af flere proteiner, hvorved proteinernes affinitet til hydroxyapatit øges. Bedst undersøgt er osteocalcin, hvor såvel mangel på vitamin K som behandling med VKA øger plasmakoncentrationen af ikkecarboxyleret osteocalcin. I humane studier er der fundet en invers korrelation mellem mængden af ikkecarboxyleret osteocalcin og BMD [21]. Det er imidlertid tvivlsomt, om behandling med VKA har nogen klinisk betydningsfuld effekt på BMD. I en metaanalyse som inkluderede ni tværnsnitstudier blev der ikke fundet nogen effekt af behandling med VKA på BMD i ryg eller hofte [22]. Kun i den ultradistale underarm var BMD let nedsat (-0,39 SD; 95% KI: -0,67 til -0,10) hos patienter i behandling med VKA [22]. Sammenhæng mellem behandling med VKA og frakturrisiko er kun sparsomt belyst. I et prospektivt kohortestudium af tre et halvt års varighed blev der ikke fundet nogen øget risiko for fraktur hos 149 kvinder i behandling med VKA i forhold til en kontrolgruppe på 6.052 ubehandlede kvinder [23]. Omvendt blev der i et historisk kohortestudium fundet en øget forekomst af ribbens- og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

columnafrakturer hos 572 kvinder i behandling med VKA [24]. Risikoen var øget med en faktor 2,4 (95% KI: 1,6-3,4) ved en behandlingsvarighed på mindre end tre måneder og med en faktor 5,3 (95% KI: 3,4-8,0) ved en behandlingsvarighed på mere end 12 måneder [24].

Heparin

I dyreeksperimentelle studier har man påvist, at både behandling med ufraktioneret heparin (UFH) og lavmolekylære (fraktionerede) heparinpræparater (LWH) påvirker knoglemetabolismen, om end effekten af UFH angiveligt er mere udtalt end effekten af LWH. Histomorfometriske analyser af distale femur fra rotter har således vist, at mens både UFH og LWH mindsker knogleformationen, øges knogleresorptionen kun ved behandling med UFH. Resultaterne fra studier med mennesker tyder ligeledes på, at behandling med LWH påvirker knoglemetabolismen i mindre grad end UFH gør [25], selv om der i nogle studier er fundet en ensartet effekt af LWH og UFH [26]. I et prospektivt studium, hvor 57 mænd og ikkegravide kvinder i en periode på to år blev behandlet med LWH pga. recidiverede dybe venetromboser, blev der således fundet et fald i BMD i hoften og lændecolumna på ca. 4% [26]. Ligeledes er der hos gravide kvinder i heparinbehandling mhp. forebyggelse af dyb venetrombose fundet et mindsket BMD [25]. Da der i studiet ikke indgik en kontrolgruppe, er det imidlertid svært at udelukke betydningen af andre faktorer end den farmakologiske behandling, som f.eks. et ændret fysisk aktivitetsniveau [26]. I to mindre patientserier er der fundet en høj forekomst af vertebrale frakturer. Således blev der konstateret en symptomatisk vertebral fraktur hos 2,2% af 184 gravide kvinder behandlet med UFH i 25 uger [27], ligesom der hos seks ud af 40 ældre patienter behandlet med UFH i tre til seks måneder blev konstateret sammenfald af en ryghvirvel ved at sammenligne røntgenundersøgelser foretaget før og efter behandlingen [28].

Statiner

In vitro-studier og dyreeksperimentelle studier har givet anledning til at tro, at statiner udøver både antiresorptive og knogleanabole effekter [29]. Tillige er der fundet en ca. 30% reduceret risiko for hoftefrakturer hos patienter i statinbehandling [30]. Resultaterne fra disse undersøgelser står imidlertid i kontrast til resultaterne fra flere kliniske studier. I et nylig publiceret RCT blev der således ikke påvist nogen effekt af et års behandling af postmenopausale kvinder med simvastatin 40 mg pr. dag på BMD i hofte og ryg [31]. Da statiner i høj grad udøver deres kolesterolsænkende effekt i leveren, hvor de recirkuleres i det enterohepatiske kredsløb, er det muligt at in vivo-stofkoncentrationen i knoglevævet ikke er tilstrækkelig høj til at opnå de effekter som er vist i in vitro-forsøg samt i dyreeksperimentelle studier. Angiveligt er den reducerede frakturrisiko, observeret hos patienter i behandling med statiner, nærmere et udtryk for en *healthy drug user effect* end en reel farmakologisk behandlingseffekt [32].

Thiaziddiuretika

Thiaziddiuretika (TD) mindsker dosisafhængigt den renale calciumudskillelse [33]. Samtidig kan behandling med TD forårsage en metabolisk alkalose, hvorved ligevægten mellem ioniseret og proteinbundet calcium forskydes i retning af en stigning i fraktionen af proteinbundet calcium. I både tværsnits- og kohortestudier er der fundet et 2-5% højere BMD i hoften og et 4-14% højere BMD i lænderyggen hos patienter i behandling med TD. To nyere RCT har imidlertid vist en mindre udtalt effekt. Således forårsagede 2-3 års lavdosisbehandling med hydrochlorothiazid kun en stigning i BMD på ca. 1% i forhold til placebobehandling [34, 35]. Angiveligt er TD i stand til at øge BMD gennem en antiresorptiv virkningsmekanisme. Histomorfometriske analyser af knoglebiopsier har således vist en reduceret aktiveringsfrekvens hos patienter i behandling med TD [36]. I overensstemmelse hermed er der i adskillige epidemiologiske studier fundet en reduceret frakturforekomst hos patienter behandlet med TD i forhold til ikkebehandlede individer [37]. I en metaanalyse, hvor resultaterne fra 13 epidemiologiske studier blev inkluderet, blev der således fundet en 18% reduceret risikoen for hoftefrakturer (OR 0,82; 95% KI: 0,73-0,91) [37]. Desværre er der endnu ikke udført RCT med frakturer som endepunkt. Selv om der i stort omfang er kontrolleret for indflydelsen af mulige confounders i de hidtil publicerede ikke-randomiserede frakturstudier, kan det ikke udelukkes at ikkeerkendte forhold (f.eks. en *healthy drug user effect*) kan have påvirket resultaterne. TD bør derfor ikke anvendes til forebyggelse/behandling af osteoporose før der foreligger resultater fra RCT som dokumenterer en reduceret frakturrisiko.

Loopdiuretika

Loopdiuretika (LD) øger dosisafhængigt den renale calciumudskillelse [33]. Døgnudskillelsen af calcium øges med ca. 20% pr. 1 mg bumetanid (svarende til 40 mg furosemid) [33]. Tillige stiger plasma-PTH og 1,25(OH)₂D dosisafhængigt. Målt 12 til 24 timer efter sidste dosis er plasma-PTH øget med ca. 25% pr. 1 mg bumetanid. LD påvirker endvidere den naturlige døgnvariation i plasma-PTH. I timerne efter indtag af 2 mg bumetanid fordobles plasma-PTH-koncentrationen, hvorefter plasma-PTH langsomt falder hen imod udgangsværdien. Det er muligt at det øgede renale calciumtab delvist kompenseres gennem en øget intestinal calciumabsorption. Effekten af LD på knoglemetabolismen er kun sparsomt belyst. Kun i en enkelt tværsnitsstudium er effekten af behandling med LD på BMD undersøgt. Efter korrektion for alder og vægt, var BMD i hofte-regionen 5% (p<0,05) mindre hos patienter i behandling med LD [38]. Mens der i to tværsnitsstudier ikke er fundet nogen sammenhæng mellem behandling med LD og forekomsten af frakturer er der i andre to studier fundet en øget frakturrisiko [39]. I et kohortestudium, hvor 348 kvinder blev fulgt i fem år, blev der fundet en positiv association mellem behandling med LD og risikoen for fraktur (RR 2,5, 95% KI 1,1-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5,7), ligesom et tværsnitstudium har vist en øget frakturrisiko (OR 3,9, 95% KI 1,5-10,4) [40]. I år 2002 var 180.598 danskere i behandling med LD, hvilket gør LD til et af de mest anvendte lægemidler. Dette sammenholdt med de ovenfor beskrevne effekter bør føre til yderligere undersøgelser af mulige effekter af LD på knoglemetabolismen og risikoen for fraktur.

Konklusion

En række farmaka har sidevirkninger, som øger eller nedsætter risikoen for fraktur eller påvirker parathyroideafunktionen. Der bør tages behørigt hensyn til disse forhold, når behandlingen iværksættes, bl.a. ved at informere patienterne og evt. vurdere fraktur- og faldrisikoen. Der er behov for yderligere studier, som kan belyse, hvorvidt behandling med disse lægemidler bør betragtes som egentlige risikofaktorer for fraktur – og om der som følge heraf bør iværksættes osteoporoseprofylakse på et tidligt tidspunkt.

Korrespondance: Lars Rejnmark, Osteoporoseklinikken, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: rejnmark@post6.tele.dk

Antaget: 14. oktober 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *New Eng J Med* 1980;303:1038-41.
- Meaney AM, O'keane V. Reduced bone mineral density in patients with schizophrenia receiving prolactin raising anti-psychotic medication. *J Psychopharmacol* 2003; 17:455-8.
- Bilici M, Kadirbay H, Guler M et al. Classical and atypical neuroleptics, and bone mineral density, in patients with schizophrenia. *Int J Neurosci* 2002; 112:817-28.
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316:363-9.
- Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1046-8.
- Mak TW, Shek CC, Chow CC et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3857-9.
- Saxe A, Gibson G, Silveira E. Effects of long-term lithium infusion on normal parathyroid tissue. *Surgery* 1995;117:577-80.
- Christiansen C, Bastrup PC, Transbol I. Development of "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy: longitudinal study. *Neuropsychobiology* 1980;6:280-3.
- Liu B, Anderson G, Mittmann N et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998;351:1303-7.
- Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003; 163:949-57.
- Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ et al. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1685-90.
- Cumming RG, Klineberg RJ. Psychotropics, thiazide diuretics and hip fractures in the elderly. *Med J Aust* 1993;158:414-7.
- Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM et al. Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc* 2002;50: 1629-37.
- Mosekilde L, Melsen F. Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes. *Acta Med Scand* 1976;199:349-55.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
- Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-6.
- Chung S, Ahn C. Effects of anti-epileptic drug therapy on bone mineral density in ambulatory epileptic children. *Brain Dev* 1994;16:382-5.
- Vestergaard P, Tiganar S, Rejnmark L et al. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1999;99:269-75.
- Sato Y, Kondo I, Ishida S et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57: 445-9.
- Diamond T H, Bucci J, Kersley JH et al. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol* 2004;172:529-32.
- Szulc P, Arlot M, Chapuy MC et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1591-5.
- Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos 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 Int Med* 1998;128:829-32.
- Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Int Med* 1999;159:1750-6.
- Pettila V, Leinonen P, Markkola A et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87:182-6.
- Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J et al. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:64-7.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-70.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
- Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9.
- Rejnmark L, Olsen ML, Johnsen SP et al. Hip fracture risk in statin users – a population-based Danish case-control study. *Osteoporos Int* 2004;15:452-8.
- 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.
- 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.
- LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *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: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109:362-70.
- Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS et al. Histomorphometric analysis of bone in idiopathic hypercalciuria before and after treatment with thiazide. *APMIS* 1989;97:302-8.
- Jones G, Nguyen T, Sambrook PN et al. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995;10:106-11.
- Ooms ME, Lips P, Van Lingen A et al. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 1993;8:669-75.
- Rashiq S, Logan RFA. Role of drugs in fractures of the femoral neck. *BMJ* 1986; 292:861-3.
- Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991;115:1-6.