

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

19. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH et al. Acute effects of an oral calcium load in pregnancy and lactation: findings on renal calcium conservation and biochemical indices of bone turnover. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:1-7.
20. Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:849-54.
21. Cross NA, Hillman LS, Allen SH et al. Changes in bone mineral density and markers of bone remodelling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995;10:1312-20.
22. Karlsson R, Eden S, Eriksson L et al. Osteocalcin 24-hour profiles during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:197-201.
23. Paoletti AM, Orru M, Floris L et al. Pattern of bone markers during pregnancy and their changes after delivery. *Horm Res* 2003;59:21-9.
24. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 2001;12:732-7.
25. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12:828-34.
26. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B et al. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:405-12.
27. Kalkwarf HJ, Specker BL, Heubi JE et al. Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. *Am J Clin Nutr* 1996;63:526-31.
28. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD et al. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1738-6.
29. Dobnig H, Kainer F, Stepan V et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3699-707.
30. Grill V, Hillary J, Ho PM et al. Parathyroid hormone-related protein: a possible endocrine function in lactation. *Clin Endocrinol* 1992;37:405-10.
31. Lippuner K, Zehnder HJ, Casez JP et al. PTH-related protein is released into the mother's bloodstream during lactation: evidence for beneficial effects on maternal calcium-phosphate metabolism. *J Bone Miner Res* 1996;11:1394-9.
32. Khosla S, Johansen KL, Ory SJ et al. Parathyroid hormone-related peptide in lactation and in umbilical cord blood. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1408-14.
33. Sowers M, Eyre D, Hollis BW et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2210-6.
34. Hopkinson JM, Butte NF, Ellis K et al. Lactation delays postpartum bone mineral accretion and temporarily alters its regional distribution in women. *J Nutr* 2000;130:777-83.
35. Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999;94:608-15.
36. Sowers M, Corton G, Shapiro B et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993;269:3130-5.
37. Hayslip CC, Klein TA, Wray HL et al. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstet Gynecol* 1989;73:588-92.
38. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999;94:52-6.
39. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA et al. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:707-14.
40. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999;65:23-8.

## Farmakologisk behandling af osteitis deformans (Pagets knoglesygdom)

Overlæge Kim T. Brixen, 1. reservelæge Bo Abrahamsen, professor Moustapha S. Kassem & professor Leif Mosekilde

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Osteitis deformans (OD) er en fokal eller multifokal knoglesygdom med øget osteoklastisk knogleresorption og sekundært øget knogleformation, der medfører abnormt knoglevæv med nedsat styrke. OD kan være årsag til smerter, deformitet og varmeøgning, men er hos de fleste patienter asymptomatisk. OD kan kompliceres af frakturer, artrose, høretab, spinalstenose, kompression af perifere nerver, vaskulære *steal*-fænomener, hjerteinsufficiens, hyperkalcaemi, nephrolitiasis og hyperuricaemi. I sjældne tilfælde ses malign degeneration i form af osteosarkom. Mutation i genet for sequestrin-1 ses i ca. halvdelen af de familiære tilfælde og hos ca. 15% af sporadiske tilfælde, men årsagen til de øvrige tilfælde er fortsat ukendt.

Calcitonin og etidronat har været anvendt ved OD siden henholdsvis 1967 og 1971 og er fortsat de eneste præparater, som i Danmark er registreret til behandling af OD. Imidlertid

er en række nye og mere potente bisfosfonater blevet afprøvet ved OD i de seneste 10-15 år. I denne oversigt evalueres de aktuelle farmakologiske behandlingsmuligheder.

### Calcitonin

Effekten af calcitonin ved OD er bl.a. undersøgt i et randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret studie [1]. Intramuskulært calcitonin 80 IU pr. dag reducerer knogleomsætningen med ca. 40%, men sygdommen kontrolleres oftest ikke fuldstændigt. Med nasal calcitonin kan kun lettere grader af sygdommen kontrolleres. Efter seponering stiger knogleomsætningen til udgangsniveauet i løbet af ca. seks måneder.

Calcitonin reducerer smerterne ved OD signifikant. Røntgenologisk opdeling af osteolytiske læsioner ses kun sjældent. Der er rapporteret om bedring af hørenedsættelse, spinal-, nerve- eller rodkompression og hjerteinsufficiens i ukontrollerede serier.

Bivirkninger (kvalme, *flushing*, pollakisuri og diaré) nødvendiggør seponering hos ca. 20% af patienterne. Mineraliseringsdefekt ses ikke.

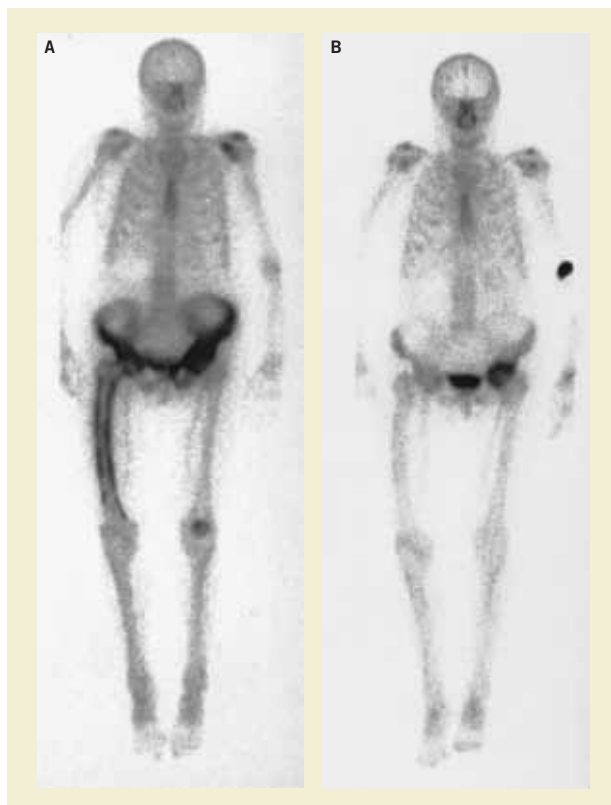
### Etidronat

Effekten af etidronat ved OD er bl.a. undersøgt i tre dobbeltblinde undersøgelser. Knogleomsætningen falder med 47%

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Symptomer<sup>a</sup> fra afficerede knogler og biokemisk sygdomsaktivitet.  
 Planlagt ortopædkirurgisk procedure på afficeret knogle.  
 Hyperkalcaemi.  
 Affektion af vægtbærende knogler og samtidig biokemisk sygdomsaktivitet uanset evt. symptomer.  
 Neurologiske komplikationer (f.eks. hørenedsættelse) uanset biokemisk sygdomsaktivitet<sup>b</sup>.

**Figur 1.** Indikationer for farmakologisk behandling af osteitis deformans (Pagets knoglesygdom). a) Smerter, deformitet, hovedpine, artrose eller fraktur. b) Behandling bør forsøges, men kan seponeres ved manglende effekt.



**Figur 2.** Knoglescintigrafi hos en patient med osteitis deformans (Pagets knoglesygdom) i højre femur og både højre og venstre del af bækkenet før (A) og efter (B) behandling med bisfosfonat. Patienten har artrose i venstre hofte, som kan være årsag til opladningen der. (Nuclearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes venligst for udlån af billedmaterialet).

ved behandling med 5,0 mg pr. kg. pr. dag i 6 mdr. [2]. Tilbagefald ses hos ca. 60% af patienterne, og hos 15-45% udvikles der behandlingsresistens.

Etidronat reducerer smerterne ved OD signifikant, men har ikke dokumenteret effekt på de radiologiske forandringer ved OD. Effekt på hørenedsættelse og spinale kompressions-symptomer er meddelt kasuistisk. Etidronat nedsætter knogle-blod-gennemstrømningen i løbet af 3-4 mdr., hvilket er væsentligt langsommere end ved calcitonin, der har effekt inden for et par uger.

Milde gastrointestinale bivirkninger ses hos ca. 10% af patienterne, forværrede knoglesmerter kan ses. Hæmning af

knoglevævets mineralisering kan ses ved behandling med 20 mg pr. kg pr. dag i 6 mdr. og ved længere tids behandling med 5 mg pr. kg pr. dag. I dyreforsøg forsinker etidronat endvidere frakturhelingen.

### Pamidronat

Der foreligger ikke randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser af effekten af pamidronat ved OD. I åbne studier har intravenøs behandling normaliseret knogleomsætning hos ca. 60% af patienterne [3].

Resultaterne fra åbne studier tyder endvidere på, at pamidronat reducerer smerter ved OD. I et studie, der omfattede 20 patienter, opnåede alle remission, men relaps ses hos ca. 60% af patienterne især ved højt knogleomsætning ved behandlingsstart. Hos patienter med relaps ses behandlingsresistens hos 15-45%. Pamidronat har ingen dokumenteret effekt på de radiologiske forandringer eller komplikationer ved OD.

Intravenøs pamidronat medfører 1-2 dages subfebrilia og lymfopeni efter første administration hos de fleste patienter. Udslæt, trombocytopenisk purpura og iritis er beskrevet i sjældne tilfælde. Mineralisationshæmning er beskrevet i enkelte tilfælde, men er langt sjældnere end ved etidronat [4].

### Clodronat

Effekten af clodronat ved OD er ikke undersøgt i placebokontrollerede studier, men kun i åbne, ikke-randomiserede serier [5]. Intravenøs behandling reducerer knogleomsætning hos 75-90% af patienterne, men der er en relaps-rate på 56-78% i løbet af et år, afhængigt af den initiale dosis.

### Alendronat

Effekten af alendronat ved OD er bl.a. undersøgt i to placebo-kontrollerede undersøgelser [6, 7]. Peroral alendronat (40 mg pr. dag) reducerer knogleomsætningen med ca. 80% og normaliserer knogleomsætningen hos 48-63% af patienterne. Relaps ses ikke inden for 6-9 mdr., og der er ikke beskrevet resistens [6].

Alendronat (40 mg pr. dag i 6 mdr.) reducerer knogleomsætningen mere end etidronat (400 mg/dag) reducerer (75% vs. 51%) og normaliserer knogleomsætningen hyppigere (hos 63% vs. 17%). Hos tidligere ubehandlede patienter normaliserer både alendronat (40 mg/dag peroralt) og pamidronat (60 mg i.v. hver 3. md.) knogleomsætningen hos 87%, men kun hos henholdsvis 83% og 0% blandt patienter, der tidligere var behandlet med pamidronat.

Reid *et al* [6] fandt ingen signifikant effekt af alendronat på smertescore, men kun få patienter havde smerter på inklusionstidspunktet. Effekten på de radiologiske forandringer er undersøgt i to studier med modstridende resultater og der foreligger ingen data vedrørende effekten på komplikationer ved OD.

De hyppigste bivirkninger ved alendronat er abdominalsmerter, kvalme og dyspepsi. Ved intravenøs administration ses kortvarig febrilia hos ca. 30% af patienterne. Der er ikke påvist hæmning af mineralisationen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Risedronat**

Effekten af peroral risedronat (30 mg pr. dag i 2 mdr.) er bl.a. undersøgt i en randomiseret sammenligning med etidronat (400 mg pr. dag i 6 mdr.) [8]. Risedronat og etidronat normaliserede knogleomsætningen hos henholdsvis 73% og 15%. *Relaps* var sjældnere efter risedronat end efter etidronat (47% vs. 86%). I en åben undersøgelse opnåede 87% og 80% af de OD-patienter, som var resistente over for clodronat, remission efter behandling med henholdsvis peroral risedronat og intravenøst pamidronat. Resultaterne af åbne undersøgelser tyder på, at risedronat reducerer smerter og fremmer ophelingen af de radiologiske forandringer ved OD [9].

Risedronat kan give anledning til øvre dyspepsi hos enkelte patienter, ligesom febrilia er beskrevet efter peroral administration. Der er ikke beskrevet mineralisationshæmning.

**Zolendronat**

Effekten af zolendronat er bl.a. undersøgt i et enkelt placebo-kontrolleret, randomiseret studie med 176 patienter [10]. Zolendronat 400 µg givet intravenøst som enkeltdosis reducerer knogleomsætningen med 52%.

Der foreligger ikke data vedrørende effekten på smerter eller komplikationer. Den optimale dosering og behandlingsinterval er ikke kendt. Kortvarig feber, knoglesmerter og rygsmerter er de hyppigste bivirkninger.

**Andre medikamenter**

En række medikamenter, som ikke er markedsført i Danmark, er testet ved OD. Dette gælder således tiludronat, ipriflavon og gallium-nitrat, men ingen af disse frembyder særlige fordele i forhold til de ovenfor omtalte bisfosfonater.

**Diskussion**

Ingen behandling har dokumenteret helbredende effekt ved OD. De centrale spørgsmål er derfor behandlingens effekt på symptomer og komplikationer samt varighed af remission og forekomsten af bivirkninger. Kun få undersøgelser har imidlertid fokuseret på disse endemål, blandt andet fordi symptomerne er meget varierende og dermed vanskelige at kvantificere. Derimod har man i næsten alle undersøgelser monitoreret ændringerne i knogleomsætningen. Dette er acceptabelt, idet der er en betydelig grad af parallelitet mellem symptomer og knogleomsætning, og sidstnævnte er let at måle.

Behandling med calcitonin, etidronat, pamidronat, alendronat, risedronat, og zolendronat medfører en dosisrelateret reduktion af knogleomsætningen ved OD. Effekten af disse behandlinger kan rangordnes nogenlunde således: nasal calcitonin < intramuskulært calcitonin < peroral etidronat < intravenøst pamidronat, alendronat, risedronat og zolendronat samt peroralt alendronat og risedronat.

Remission (dvs. normalisering af knogleomsætningen) opnås kun sjældent ved behandling med calcitonin og *relaps* (dvs. fornyet elevation af knogleomsætningen) ses få måneder

efter seponering. Ved behandling af etidronat ses *relaps* hos op til 60%, mens dette er sjældnere ved behandling med de nyere bisfosfonater. Under behandling med calcitonin ses udvikling af resistens på grund af antistofdannelse og receptornedregulation hos ca. 20%. Resistens kan ligeledes ses ved behandling med etidronat, clodronat og pamidronat, men tilsyneladende ikke ved de øvrige omtalte bisfosfonater, og mekanismen bag dette er ikke klarlagt.

Smerter ved OD kan som regel henføres til knoglesygdommen per se, artrose eller nervekompression. Generelt er smerterne ved OD proportionale ved knogleomsætningen, men forskelle i studiedesign umuliggør sammenligning af behandlinger på dette punkt. Behandling med etidronat specielt i høj dosis og i sjældne tilfælde pamidronat kan medføre mineraliseringsdefekt, mens dette ikke ses ved de øvrige bisfosfonater.

I en række små, ukontrollerede undersøgelser, men ikke i alle, har man sandsynliggjort, at calcitonin og/eller bisfosfonater kan have positiv effekt på sygdomsprogression og komplikationsfrekvens. En multicenterundersøgelse, som vil inkludere 1.000 patienter, er netop igangsat i Storbritannien og vil bl.a. belyse dette.

**Konklusion**

OD er en sjælden sygdom i Danmark og alle patienter bør tilbydes vurdering på en højt specialiseret afdeling. Der er indikation for farmakologisk behandling hos patienter med symptomer og biokemisk aktiv OD (**Figur 1**). Patienter med neurologiske komplikationer bør tilbydes behandling uanset biokemisk sygdomsaktivitet. Behandling af asymptomatiske patienter med affektion af vægtbærende knogler og biokemisk aktiv sygdom bør overvejes i håb om at undgå progression og komplikationer. Endelig bør ortopædkirurgiske procedurer på afficerede knogler om muligt forudgås af medicinsk behandling.

Kun calcitonin og etidronat er registreret til behandling af OD i Danmark, men calcitonin er ineffektivt, og etidronat i effektive doser medfører risiko for mineralisationsdefekt. Intravenøst pamidronat 60 mg hver 3. md., peroral alendronat 40 mg pr. dag i 6 mdr. eller peroral risedronat 30 mg pr. dag i 2 mdr. bør derfor foretrækkes. Zolendronat synes lovende, men dosering og doseringsinterval er endnu ikke afklaret. Calcitonin har i dag kun plads i behandlingen ved mistanke om *Pagetis steal*-syndrom. Behandling med bisfosfonater fortsættes indtil knogleomsætningen vurderet ved serum-basisk fosfatase (AP) er normaliseret (typisk efter 6-24 mdr.s behandling). Derefter følges serum AP hver 3.-6. md. og behandlingen gentages, hvis serum-AP stiger mere end ca. 25% over øvre normalværdi. Man kan vælge at fortsætte behandlingen indtil knoglescintigrafi viser normaliserede forhold (**Figur 2**), men fordelene ved dette er ikke dokumenteret.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 20. september 2004

Interessekonflikter: *Kim Brixen* har modtaget forskningsstøtte, konsulent- og undervisningshonorarer fra Merck Sharp & Dohme samt forskningsstøtte fra Novartis A/S. *Bo Abrahamsen* har modtaget undervisningshonorarer fra Merck Sharp & Dohme og Roche.

Taksigelse: Nuclearmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for udlån af billedmaterialet.

Denne statusartikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens tit numre. Oplysninger om denne litteratur kan fås ved henvendelse til forfatterne.

**Litteratur**

1. Bouvet JP. Treatment of Paget's disease with salmon thyrocalcitonin. Cooperative double-blind study. *Nouv Presse Med* 1976;6:1447-50.
2. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR et al. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med* 1973;289:1379-84.
3. Tucci JR, Bontha S. Intravenously administered pamidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Endocr Pract* 2001;7:423-9.
4. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J et al. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993;342:1459-60.
5. Khan SA, McCloskey EV, Eyres KS et al. Comparison of three intravenous regimens of clodronate in Paget disease of bone. *J Bone Miner Res* 1996;11:178-82.
6. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med* 1996;101:341-8.
7. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W et al. Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1992;7:81-7.
8. Miller PD, Brown JP, Siris ES et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106:513-20.
9. Brown JP, Chines AA, Myers WR et al. Improvement of pagetic bone lesions with risedronate treatment: a radiologic study. *Bone* 2000;26:263-7.
10. Buckler H, Fraser W, Hosking D et al. Single infusion of zoledronate in Paget's disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study. *Bone* 1999; 24:81S-5S.

## Arv og osteoporose

Konstitueret overlæge Henrik Løvendahl Jørgensen,  
reservelæge Charlotte Landbo Tofteng,

1. reservelæge Bo Abrahamsen &  
overlæge Bente Lomholt Langdahl

H:S Bispebjerg Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling,  
H:S Hvidovre Hospital, Osteoporoseenheden, Endokrinologisk  
Afdeling,  
Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og  
Århus Universitetshospital, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

**Resume**

Knoglemineralindhold (BMD) er underlagt stærk genetisk kontrol, mens den genetiske effekt på frakturforekomst er lavere. Viden om, hvilke gener der har betydning for osteoporose, vil være en genvej til mere specifik behandling, forebyggelse og diagnostik. BMD nedarves formentlig ved polygen arv, og der er til dato foreslået over 200 kandidatgener, hvoraf nogle af de bedst undersøgte er vitamin D-receptoren, østrogenreceptoren og kollagen type  $\alpha 1$ . Før disse genetiske markører vil kunne få en plads i den kliniske hverdag, må genernes funktionelle betydning såvel som deres samspil med hinanden og med miljømæssige faktorer imidlertid klarlægges. For stor fokus på genetiske årsager til osteoporose kan tillige have en negativ effekt, idet mange patienter fejlagtigt kan få den opfattelse, at der pga. de arvelige faktorer ikke er noget at gøre. Det er derfor vigtigt at pointere, at genetiske faktorer kun er bestemmende for ca. 50% af den interindividuelle variation, mens de resterende 50% for en stor del bestemmes af livsstilsfaktorer.

Osteoporose er en udbredt årsag til tab af førlighed og overdødelighed. Osteoporotiske knoglebrud opstår efter et lav-

energitraume eller intet traume, som udtryk for nedsat styrke i knoglen. Risikoen for lavenergibrud kan opfattes som en funktion af alder, faldrisiko, knoglemineralindhold (BMD), knoglestørrelse, geometri og en række faktorer, der samles under fællesbetegnelsen »knoglekvalitet«. BMD, som er den hyppigst brugte surrogatmarkør for frakturrisiko, er underlagt relativt stærk genetisk kontrol, mens den genetiske effekt på frakturforekomst er lavere. Ved første øjekast er det måske ikke indlysende, hvorfor man interesserer sig for markører, der kan forudsige en del af variationen i BMD, når BMD kan måles præcist på få minutter og i øvrigt kun er en af flere risikofaktorer for fraktur. Ydermere er det de ikkegenetiske risikofaktorer for knoglebrud, der er modificerbare i dag. Svaret er simpelt: Viden om, hvilke gener der har betydning for osteoporose, er en genvej til mere specifikke behandlingsmuligheder, forebyggelsesinitiativer og forbedrede diagnostiske muligheder. Genetiske faktorer anslås at kunne forklare op til en tredjedel af variationen i frakturrisiko [1], og der er naturligt nok et betydeligt samspil med miljøfaktorer. En mangel-situation – eksempelvis folatmangel, lavt calciumindtag eller østrogenbortfald – kan gøre en ellers neutral genetisk polymorfi betydningsfuld. Den overordnede evidens for, at BMD og osteoporose er arvelig, kommer fra familie- [2] og tvillingestudier [3]. Resultaterne af de fleste studier tyder på, at BMD nedarves i befolkningen ved polygen arv med adskillige gener, hver med moderat effekt, men resultaterne af enkelte studier tyder på, at der måske findes mindst et centralt gen for BMD, foruden en lang række gener af mindre betydning [4]. Hoftegeometri, knogleomsætning og knogletab påvirkes ligeledes af arvelige forhold [3, 5].