

OKT. 2008



AF OVERLÆGE PHD, DR. MED.
BENTE LOMHOLT LANGDAHL
MEDICINSK-
ENDOKRINOLOGISK
AFD. C, ÅRHUS
UNIVERSITETSHOSPITAL,
ÅRHUS SYGEHUS

OSTEOPOROSE HOS DEN ÆLDRE PATIENT

Der er flere gode grunde til at være opmærksom på diagnostik af osteoporose hos ældre kvinder og mænd. Udover at enhver fraktur er forbundet med en betydelig morbiditet, er både vertebrale og hoftenære frakturer forbundet med øget mortalitet [1]. Desuden er der inden for de seneste år indregistreret flere nye lægemidler, hvilket gør det muligt at individualisere behandlingsindsatsen, således at alle patienter med osteoporose kan tilbydes behandling. Diagnosen osteoporose stilles enten ved påvisning af svær nedsat knoglemineraltæthed, målt ved DXA (T-score $\leq -2,5$) eller hvis patienten pådrager sig lavenergifraktur (fraktur opstået ved daglig belastning eller fald på samme niveau) af ryg eller hofteregionen [2]. Lavenergifrakture af fx distale underarm, proximale humurus, bækken og ankel er ofte også et tegn på osteoporose og bør føre til udredning herfor.

UDREDNING AF OSTEOPOROSE

Patienter med kliniske risikofaktorer for fraktur (tabel 1) bør undersøges for osteoporose med knoglemineralmåling (DXA). Patienter, der har fået diagnosticeret osteoporose, bør udredes for sekundære årsager hertil med blodprøver (2). Forekomsten af subklinisk thyreotoxicose og vitamin D mangel stiger med alderen og er hyppige årsager til udvikling af osteoporose. Hvis der påvises sekundære årsager til osteoporose, bør disse tilstande behandles før der tages endelig stilling til behandling af osteoporose.

Omkring halvdelen af alle vertebrale frakturer er uden kliniske symptomer eller forbundet med så vage eller ukarakteristiske symptomer, at de ikke bliver diagnosticeret i den daglige klinik [3]. Imidlertid er ikke-symptomgivende frakturer forbundet med samme alvorlige prognose som smertegivende frakturer, herunder 2-3 gange øget risiko for yder-

ligere frakturer [1]. Hos patienter med nydiagnosticeret osteoporose eller mistanke herom bør en røntgenundersøgelse af columna derfor ordineres på vid indikation – særligt hos patienter med perifere frakturer, rygsmerter forenelig med mulig fraktur, anamnestic højdeduktion på mere end 4 cm, dokumenteret højdeduktion på mere end 2 cm eller costa-crista afstand på mindre end 2 fingersbredder.

HVEM SKAL BEHANDLES?

- Postmenopausale kvinder samt mænd ældre end 50 år med én eller flere risikofaktorer for fraktur (tabel 1) og T-score $\leq -2,5$
- Patienter med en lavenergifraktur af ryg eller hofte
- Patienter, der forventes at skulle være i behandling med prednisolon ≥ 5 mg dagligt i ≥ 3 måneder og har T-score ≤ -1

SÆRLIGE RISIKOGRUPPER BLANDT ÆLDRE

- Mange ældre patienter behandles systemisk med glukokortikoider i kortere eller længere perioder. Glukokortikoider påvirker knoglevævet via forskellige mekanismer, idet glucokortikoider hæmmer knogleformationen, mindsker den intestinale calciumabsorption, inducerer hypogonadisme og forårsager myopati. Disse forandringer fører til knogletab og øget risiko for fraktur [4]. Op mod halvdelen af patienter i kronisk systemisk behandling med glukokortikoider pådrager sig en fraktur i behandlingsperioden. Patienter, der opstarter systemisk behandling med glukokortikoider bør derfor anbefales et dagligt tilskud på 1200 mg calcium og 800 IE (20 mikrog) D-vitamin
- Patienter med apopleksi har 2-4 gange øget risiko for bl.a. hoftenære frakturer – risikoen som er størst i årene umiddelbart efter apopleksien [5]

- Patienter med lavenergifrakstur af for eksempel distale underarm, proximale overarm, bækken eller ankel har stor risiko for yderligere fraktur og bør derfor undersøges for tilgrunds-liggende osteoporose og i givet fald tilbydes behandling herfor

FRAX®

– et nyt værktøj til vurdering af risikoen for fraktur

En arbejdsgruppe under WHO har udarbejdet et værktøj, der kan bruges til at estimere den enkelte patients absolutte risiko for frakturer pga osteoporose i løbet af de næste 10 år. FRAX® er tilgængeligt på internettet: www.shef.ac.uk/FRAX. For at foretage beregninger skal man vælge "calculation tool" og et land. Da det er store epidemiologiske undersøgelser, der danner grundlag for beregningerne og der ikke har været gennemført sådanne i Danmark, kan i stedet anvendes data fra lande, der på befolkningsniveau har samme risiko for frakturer som Danmark, fx Sverige. Man kan derefter indtaste de oplysninger, man har om risikofaktorer hos patienten og resultatet af DXA undersøgelsen i form af femoral neck T-score. Herefter beregnes patientens risiko for at pådrage sig en betydende osteoporotisk fraktur (klinisk vertebral, distal underarm, hofte eller skulder) eller specifikt en hoftefraktur indenfor de næste 10 år. Værktøjet er endnu ikke færdigvalideret og kan derfor ikke anvendes til vurdering af behandlingsindikation. I klinikken kan FRAX® dog bruges til at anskueliggøre betydningen af risikofaktorer og nedsat BMD for patienten.

NON-FARMAKOLOGISK BEHANDLING

Patienter med osteoporose bør vejledes i livsstilsændringer, der mindsker risikoen for fraktur:

- Moderat fysisk aktivitet (2-4 timer om

Tabel 1: Risikofaktorer for fraktur, som ifølge Lægemiddelstyrelsen berettiger til enkelttilskud til behandling med antiresorptive lægemidler ved T-score $\leq 2,5$.

- Arvelig disposition i lige linie for osteoporose
- Kvinder med lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m²)
- Tidligere lavenergifrakstur
- Osteogenesis imperfecta
- Abnormt tidlig menopause (< 45 år)
- Systemisk glukokortikoid behandling
- Rygning
- Stort alkoholforbrug
- Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens
- Sygdomme og behandlinger associeret med osteoporose, herunder:
 - o Anorexia nervosa
 - o Malabsorption (herunder tidl. gastrectomi)
 - o Primær hyperparathyroidisme
 - o Hyperthyreoidisme
 - o Organtransplantation
 - o Kronisk nyreinsufficiens
 - o Langvarig immobilisation
 - o Mb. Cushing
 - o Mastocytose
 - o Rheumatoid arthritis
 - o Myelomatose
 - o Mb Bechterew
 - o Behandling med aromatasehæmmer

Tabel 2: Blodprøver ved udredning for sekundær osteoporose

ANALYSE

SR eller CRP, hæmoglobin, leukocytter, trombocytter
Natrium, kalium, magnesium
Kreatinin
Calcium, PTH
25-OH-vitamin D
Basisk fosfatase, ALAT
TSH
Testosteron (mænd)

FORMÅL

Malignitet
Binyresygdom
Nyresygdom
Hyperparathyroidisme
D-vitamin mangel
Knogleomsætning/leverlidelse
Stofskiftesygdom
Hypogonadisme

Ved eksisterende vertebrale frakturer suppleres desuden med:
M-komponent
Myelomatose

ugen) reducerer risikoen for at pådrage sig en hoftenær fraktur med 25 % i forhold til inaktivitet [6]. Vægtbærende fysisk aktivitet (f.eks. gåture) må anbefales frem for ikke-vægtbærende aktivitet (f.eks. svømning eller cykling)

- Rygning mindsker BMD og øger risikoen for fraktur, mens rygeophør reducerer risiko for fraktur [7]
- Alkoholforbruget bør ikke overstige Sundhedsstyrelsens anbefalinger, da alkohol overforbrug øger risikoen for fraktur

KALCIUM OG D-VITAMIN

I Norden anbefales daglig indtagelse af 800 mg calcium og 7,5-10 mikrog vitamin D. Mindre end halvdelen af den voksne danske befolkning følger disse anbefalinger. Mangel på D-vitamin er udbredt og stigende med stigende alder. I vinterhalvåret har ca. 40 % af alle raske voksne danskere D-vitamin insufficiens (p-25-OH-vitamin D < 50 nmol/l) [8]. I en meta-analyse af 17 randomiserede og placebo-kontrollerede studier fandtes, at risikoen for fraktur hos mænd og kvinder ældre end 50 år kunne reduceres med 12 % ved tilskud af calcium og D-vitamin [9]. Effekten var endnu større hvis den daglige indtagelse af calcium habituel var lav (< 700 mg), ved god compliance og hos personer ældre end 70 år. Foruden at mindske risikoen for fraktur tyder flere nyere studier på at tilskud af calcium og D-vitamin har en generel positiv effekt på folkesundheden, herunder en forlænget levetid og en reduceret risiko for cancersygdom og en lang række kroniske sygdomme [10;11]. Alle patienter med osteoporose

bør tilrådes et dagligt calciumtilskud på minimum 800 mg. Hos ældre (>65-70 år) med habituelt lav calcium indtagelse (< 800 mg/dag) bør tilskuddet øges til 1200 mg. Langt de fleste præparater på det danske marked indeholde calciumkarbonat, der kan give tendens til forstoppelse. Dette kan modvirkes ved indtagelse af rigelig væske, daglig motion eller skift til et præparat, der indeholder calcium-citrat eller calcium-citratmaleat. Calcium tilskuddet bør tages i kombination med et dagligt tilskud af D-vitamin på minimum 20 - 40 mikrog (800 IE). En daglig dosis på op til 50 mikrog anses for at være vidtgående ufarlig.

FARMAKOLOGISK OSTEOPOROSEBEHANDLING

Alle lægemidler som anvendes til behandling af osteoporose er undersøgt i kombination med et dagligt tilskud af calcium og D-vitamin, derfor er det vigtigt at sikre at patienter som er i farmakologisk osteoporose behandling samtidigt tager tilskud af calcium og D-vitamin.

De i Danmark godkendte lægemidler til behandling af osteoporose fremgår af tabel 3. De anti-resorptive lægemidler omfatter bisfosfonater, strontiumranelat og SERMs, mens de knogleanabole lægemidler omfatter teriparatid (PTH₁₋₃₄) og PTH₁₋₈₄. De knogleanabole midler anvendes kun til patienter med betydelige vertebrale frakturer (>25 % højdereduktion af pågældende hvirvel), mens de anti-resorptive midler kan anvendes ved alle former for osteoporose. Der foreligger varierende grader af dokumentation af den fraktur forebyggende effekt for

de forskellige lægemidler. Da hoftenære frakturer særligt forekommer i de ældre aldersgrupper, bør patienter ældre end 65-70 år som hovedregel behandles med et lægemiddel, der har dokumenteret effekt overfor hoftenære frakturer.

BISFOSFONATER

Hos kvinder er alle typer af bisfosfonater vist at reducere risikoen for vertebrale frakturer, mens kun behandling med alendronat, risedronat og zoledronsyre er vist at kunne mindske risikoen for hoftenære- og perifere frakturer [12;13]. Hos mænd er der kun dokumenteret effekt af behandling med alendronat og zoledronsyre. Alendronat, risedronat og etidronat er endvidere vist at forebygge frakturer ved steroidinduceret osteoporose.

Bisfosfonater virker ved at nedsætte osteoklast aktiviteten og dermed knogleomsætningen hvorved risikoen for fraktur mindskes. Da bisfosfonater absorberes dårligt fra mave-tarmkanalen, skal tabletterne indtages efter en nats faste og efter tabletindtag skal der gå 1/2-1 time inden patienten bør spise morgenmad og indtage evt. anden medicin. Tabletterne må kun indtages sammen med postevand (gerne et stort glas). For at øge compliance er det hensigtsmæssigt at vælge et præparat, der administreres én gang om ugen (alendronat eller risedronat) eller en gang om måneden (ibandronat). De intravenøse behandlinger administreres som en injektion hver 3. måned (ibandronat) eller som en infusion over 15-30 minutter én gang årligt (zoledronsyre). De hyppigste bivirkninger til behandling

Tabel 3: Dokumenteret effekt på risiko for fraktur af lægemidler, der er indregistreret i Danmark til behandling af osteoporose

Generisk navn	Handelsnavn	Dokumenteret effekt (Evidensniveau I)				
		Vertebrale	Hofte-nære	Perifere	Steroidinduceret osteoporose	Osteoporose hos mænd
Etidronat	Didronate®	+			+	
Alendronat	Fosamax® Alendronat®	+	+	+	+	+
Risedronat	Optinate®	+	+	+	+	
Ibandronat	Bonviva®	+				
Zoledronat	Aclasta®	+	+	+		
Pamidronat	Aredia®	+				
Raloxifen	Evista®	+				
Strontiumranelat	Protelos®	+		+		
Teriparatid (PTH ₁₋₃₄)	Forsteo®	+		+	+	+
PTH ₁₋₈₄	Preotact®	+				

med tabletter er gastrointestinale gener. Ved intravenøs administration forekommer influenzalignende symptomer af nogle dages varighed hos 20-25 %, men generne aftager ved gentagne infusioner.

Behandling med bisfosfonater er kontraindiceret ved svær nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min).

STRONTIUMRANELAT

Behandling med strontiumranelat er undersøgt hos kvinder, hvor behandlingen er dokumenteret at mindske risikoen for vertebrale og perifere frakturer [14]. Strontiumranelat virker primært ved at hæmme osteoklast aktivitet og dermed knogleomsætningen, men er i dyreeksperimentelle studier også vist at have en stimulerende effekt på osteoblasten. Behandlingen fører ofte til en markant stigning i BMD som er større end den reelle stigning i knoglemineralindholdet, idet det indlejrede strontium medbestemmes ved målingerne. Hvis BMD ikke stiger som følge af behandling med strontiumranelat er der formentligt tale om behandlingssvigt.

Strontiumranelat administreres dagligt som et granulat der oprøres i et glas vand og indtages efter 2 timers faste og indtaget skal efterfølges af yderligere 2 timers faste. De fleste patienter foretrækker at tage medicinen ved sengetid.

Bivirkninger er sjældne, hyppigst i form af kvalme og diarré. Der er rapporteret en sjælden men alvorlig bivirkning i form af DRESS syndrom (Drug Rash with Eosinophilic Systemic Symptom) som er opstået 3 og 6 uger efter behandlingens start med hududslæt ledsaget af feber, hævede kirtler og beskadigelse af lever og nyrer. Hududslæt i relation til behandlingen bør derfor føre til at behandlingen omgående seponeres.

Behandling med strontiumranelat er kontraindiceret ved svær nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min). Forsigtighed tilrådes hos patienter med tendens til tromboemboliske sygdomme da behandlingen øger risikoen for dyb venetrombose.

SELEKTIV ESTROGEN RECEPTOR MODULERENDE STOFFER (SERM)

Raloxifen virker som en østrogen agonist på knoglevævet og som en østrogen antagonist på f.eks. brystvæv. Da der ikke er påvist effekt af behandlingen på perifere frakturer og da behandlingen

medfører en let øget risiko for venøse tromboemboliske tilfælde anbefales behandlingen ikke til kvinder med tidligere tromboemboliske tilfælde, øget risiko for eller manifest kardiovaskulær sygdom eller alder over 70 år.

KNOGLEANABOL BEHANDLING

Behandling med parathyreoideahormon (PTH₁₋₈₄) eller parathyreoideahormon-analogen teriparatid (PTH₁₋₃₄) stimulerer osteoblasterne og deres forstadier hvorved knogleformationen øges. Begge behandlinger medfører en markant stigning i knoglemineralindhold og en signifikant reduceret risiko for vertebrale frakturer, men kun teriparatid har dokumenteret effekt på perifere frakturer [15;16]. Teriparatid har tillige dokumenteret effekt hos mænd og ved glukokortikoid induceret osteoporose.

For at opnå tilskud til knogleanabol behandling skal den iværksættes af en speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri eller intern medicin. Tabel 4 viser de gældende kriterier for at opnå tilskud til knogleanabol behandling. Behandlingen administreres som én daglig subkutan injektion i 18-24 måneder og skal efterfølges af behandling med et antiresorptiv lægemiddel fx alendronat.

De mest almindelige bivirkninger til behandlingen omfatter palpitationer, svimmelhed, hovedpine og træthed. Disse kan ofte tilskrives hyperkalcæmi som til tider opstår i relation til behandlingen.

VALG AF BEHANDLING

Hos langt de fleste patienter med osteoporose vil førstevalgspræparatet være

behandling med ugetablet alendronat á 70 mg. Som ovenfor anført er alendronat et af de mest veldokumenterede præparater med effekt på såvel vertebrale frakturer som hoftenære- og perifere frakturer. For de fleste fraktur lokalisationer reduceres risikoen for fraktur med ca. 50 %. Tillige kan alendronat anvendes til mænd og ved steroidinduceret osteoporose. Foruden at være særdeles veldokumenteret er alendronat aktuelt et af de billigste lægemidler som anvendes til behandling af osteoporose. Ved dårlig compliance eller pga. gener ved behandlingen kan det overvejes at skifte til behandling med ibandronat 150 mg én gang månedlig eller daglig behandling med strontiumranelat. Bisfosfonat indgivet som intravenøs behandling kan overvejes til patienter, som ikke tåler perorale behandlinger og til patienter, som pga. for eksempel demens har dårlig compliance. Patienter med betydelige vertebrale frakturer (>25 % højdereduktion af vertebrae) opstået inden for de seneste 3 år kan konfereres med en specialafdeling med henblik på indikation for knogleanabol behandling.

OPFØLGNING PÅ IVÆRKSAT BEHANDLING

Som ved andre kroniske sygdomme og risikotilstande er dårlig compliance et stort problem i osteoporosebehandlingen. Udenlandske studier og undersøgelser via receptdatabaser har vist at mange patienter ophører med behandlingen allerede inden for det første år efter den er iværksat. Det hidtil eneste danske studie viste at kun 42 % af pa-

Tabel 4: Kriterier for bevilling af enkelttilskud til behandling med antiresorptive og knogleanabole behandlinger af osteoporose

ANTIRESORPTIV BEHANDLING:

Tilskud bevilges efter enkeltansøgning til personer, der opfylder et af nedenfor anførte kriterier:

- Lavenergifraktur af ryg eller hofte
- T-score \leq 2,5 og mindst én risikofaktor (Tabel 1)
- T-score \geq -1 og forventet behandling med prednisolon 5 mg dagligt i \geq 3 måneder

KNOGLEANABOL BEHANDLING:

Tilskud bevilges efter enkeltansøgning til mænd og postmenopausale kvinder > 40 år, der opfylder et af nedenfor anførte kriterier:

- T-score \leq -3 (ryg eller hofte) samt mindst én vertebral fraktur (udmålt højdereduktion af vertebrae > 25%), der ikke er ældre end 3 år
- \geq 2 vertebrale frakturer (udmålt højdereduktion af vertebrae > 25%), der ikke er ældre end 3 år

tienterne fortsat var i behandling 3 år efter opstart [17]. På den baggrund kan det derfor anbefales med mellemrum at drøfte vigtigheden af behandlingen med patienten, særligt ved receptfornyelse – eller mangel på samme! Mhp. vurdering af behandlingseffekten bør der foretages en DXA-scanning med 2-3 års mellemrum.

Den farmakologiske behandling af osteoporose mindsker risikoen for frakturer med 30-50%. En fraktur opstået under pågående behandling er således ikke nødvendigvis et udtryk for behandlingssvigt, men bør foranledige en vurdering af hvorvidt compliance er optimal herunder om evt. tabletter indtages som anbefalet. Behandlingseffekten vurderes bedst ved at kontrollere BMD ved en DXA-scanning. Et fald i BMD i columna lumbalis på 3% eller i hofteregionen på 5% må anses for at være signifikant. I givet fald må det overvejes om compliance er i orden eller om der kan være overset eller nyopstået sygdom, der påvirker knoglevævet negativt. Hvis disse forhold kan udelukkes, bør et skift til en anden og mere effektiv behandling overvejes.

KONKLUSION

Trods gode muligheder for fraktur profylakse er osteoporose fortsat både en underdiagnosticeret og underbehandlet sygdom hos den ældre patient. Patienter med en lavenergifraktur i ryg eller proksimale femur bør behandles uanset resultatet af en DXA. Patienter med risikofaktorer for fraktur bør undersøges med DXA og behandles ved T-score $\leq -2,5$. Hos langt de fleste patienter vil ugetablet alendronat 40 mg være førstvalgspræparat. Dog må muligheden for knogleanabol behandling overvejes hos patienter med betydelige (>25%) vertebrale frakturer. Hos patienter i systemisk behandling med glukokortikoider bør der iværksættes farmakologisk behandling allerede ved en T-score ≤ -1 , hvis den forventede behandling omfatter prednisolon ≥ 5 mg dagligt i ≥ 3 måneder. Uanset type af farmakologisk behandling bør denne suppleres med et dagligt tilskud af kalcium (8-1200 mg) og D-vitamin (minimum 20 mikrogram).

REFERENCE LIST

- Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O (2003) Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos. Int.* 14:61-68
- Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N (1994) The diagnosis of osteoporosis [see comments]. *J. Bone Miner. Res.* 9:1137-1141
- Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ (1985) Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol. Rev.* 7:178-208
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos. Int.* 18:1319-1328
- Poole KE, Reeve J, Warburton EA (2002) Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? *Stroke* 33:1432-1436
- Hoidrup S, Sorensen TI, Stroger U, Lauritzen JB, Schroll M, Gronbaek M (2001) Leisure-time physical activity levels and changes in relation to risk of hip fracture in men and women. *Am. J. Epidemiol.* 154:60-68
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 16:155-162
- Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER, Moosgaard B, Heickendorff L (2005) [Vitamin D deficiency. Definition and prevalence in Denmark]. *Ugeskr. Laeger* 167:29-33
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A (2007) Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 370:657-666
- Autier P, Gandini S (2007) Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 167:1730-1737
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP (2007) Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 85:1586-1591
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [see comments]. *Lancet* 348:1535-1541
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 356:1809-1822
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 350:459-468
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 344:1434-1441
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB (2007) Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 146:326-339
- Wulff R, Abrahamsen B, Ejersted CA, Christensen PM, Brixen KT (2004) [Compliance with the treatment of osteoporosis with diphosphonates. A questionnaire among postmenopausal women]. *Ugeskr. Laeger* 166:49-53