

## **Effekter af behandling med konventionelle lægemidler på knoglemetabolismen og risikoen for fraktur.**

v/Lars Rejnmark & Peter Vestergaard

En række lægemidler som primært anvendes til behandling af ikke-skelet relaterede sygdomme (konventionelle lægemidler) har side-effekter som påvirker knogleomsætningen og risikoen for fraktur i enten positiv eller negativ retning. De forskellige lægemidler udøver denne effekt via forskellige virkningsmekanismer. Nogle lægemidler har direkte effekter på knoglecellerne og dermed på knoglemineraltætheden (BMD), mens andre farmaka kan påvirke BMD og risikoen for fraktur via en effekt på CNS og balanceevnen. For en lang række af lægemidlernes vedkommende er den tilgrundliggende virkningsmekanisme imidlertid ikke endeligt afklaret. For hovedparten af lægemidlernes vedkommende bygger vores forhåndenværende viden på analyser af registerdata og kliniske undersøgelser af patienter i behandling med de pågældende farmaka. Kun ganske få lægemidler (herunder statiner, diuretika og glitazoner) er undersøgt i randomiserede kontrollerede studier (RCT) hvor BMD har været det primære endemål. Der foreligger ikke RCT af konventionelle lægemidler hvor ændringer i risikoen for fraktur har været det primære endemål. Mangel på randomiserede studier gør at det ofte er svært at afgøre hvorvidt observerede effekter skyldes egentlige effekter af et lægemiddel på knoglevævet eller kan tilskrives grundsygdommen og forhold i relation til behandling af grundsygdommen. For flere lægemidlers vedkommende er det dog sandsynliggjort at de potentielt set kan påvirke knoglecellerne, i det der på cellerne er identificeret receptorer for de pågældende farmaka. Tabel 1 giver en oversigt over odds ratio (OR) for fraktur ved brug af det givne lægemiddel i sammenligning med ikke brugere. Nedenfor vil mulige effekter af de mest brugte lægemidler blive gennemgået.

### **ATC gruppe A: Fordøjelsesorganer og stofskifte**

#### *Antidiabetika*

Diabetes er i sig selv forbundet med en øget risiko for frakturer [1]. Patienter med type 1 diabetes (T1D) har en nedsat knoglemineraltæthed, medens patienter med type 2 diabetes (T2D) har en øget knoglemineraltæthed [1]. Forskellen skyldes forskelle i body mass index (BMI), hvor det gennemsnitligt højere BMI ved T2D medfører en højere BMD end ved T1D [1]. Den højere risiko

for frakturer er relateret til en række forhold, herunder komplikationer til diabetes, risiko for fald og ændring i calcium metabolismen relateret til hyperglykæmien og D-vitaminmangel. Behandling med insulin og de perorale antidiabetika metformin og sulfonylurinstoffer var i et epidemiologisk studie forbundet med en tendens til færre frakturer [2]. Faldet i antal frakturer skyldes formentlig den antidiabetiske virkning af stofferne, der fjerner nogle af de negative knoglemetaboliske ved hyperglykæmien snarere end en specifik knogleanabol virkning af stofferne [2].

Andre perorale antidiabetika (væsentligst acarbose) var ikke forbundet med nogen signifikant ændring i hyppigheden af frakturer, men antallet af brugere var begrænset i undersøgelsen [2].

### *Glitazoner*

Der er for nylig fremkommet data for glitazonerne, der har givet anledning til bekymring, idet der er fundet nedsat BMD [3] og en øget risiko for perifere frakturer [4]. Risikoen er muligvis knyttet til glitazoner mindsker nydannelsen af osteoblaster. I knoglemarven uddifferentieres adipocytter og osteoblaster fra en fælles gruppe af stamceller. Ved at stimulere nuclear receptor, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) øger glitazoner uddifferentieringen af adipocytter på bekostning af osteoblasterne [5]. Der er nyligt publiceret data fra et RCT, hvor 50 raske postmenopausale kvinder blev randomiseret til 14 ugers behandling med enten rosiglitazon (Avandia<sup>®</sup>) 8mg per dag eller placebo. Undersøgelsen viste at sammenlignet med placebo førte behandling med rosiglitazon til et fald i BMD i hofteregionen på 1,7% (95% CI: 0,6 - 2,7 p <0,01) [6]. Flere data er påkrævet, men indtil videre må forsigtighed tilrådes ved brug af glitazoner hos patienter i risiko for osteoporose.

### *Midler mod mavesår*

Protonpumpehæmmere (PPI) kan ud over at påvirke proton pumpen 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 ses der i epidemiologiske studier en øgning i frakturhyppigheden ved brug af PPI [7]. Dette kan teoretisk skyldes, at protonpumpehæmmerne nedsætter aciditeten i ventriklen og dermed nedsætter calcium absorptionen, hvilket fører til sekundær hyperparathyreoidisme [7]. Modsat PPI har histamin H2

receptor blokerende midler i epidemiologiske studier været forbundet med et fald i antal knoglebrud [7]. Histamin H<sub>2</sub> receptor blokerende midler er i rottestudier vist at hæmme osteoklasterne, hvilket teoretisk kunne pege på en antiresorptiv virkning, der måske kunne forklare faldet i antal knoglebrud.

## **ATC gruppe B: Blod- og bloddannende organer**

### *Antikoagulantika*

Antikoagulantika virker som vitamin K antagonist (VKA). Da vitamin K tillige er en væsentlig co-faktor ved den posttranslationelle karboxylering af flere af de proteiner som indgår i knoglematix har flere studier undersøgt hvorvidt behandling med VKA påvirker BMD og risikoen for fraktur. I hovedparten af studierne er der imidlertid ikke fundet betydelige effekter på BMD eller risiko for fraktur [8,9]. I et nyligt case-control studium blev der imidlertid fundet en øget forekomst af frakturer hos patienter som havde modtaget behandling med en relativ lille akkumuleret dosis af VKA (< 100 definerede døgn-doser), hvorimod risikoen for fraktur ikke var øget hos patienter som havde modtaget 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 atrieflimmeren eller dyb venetrombose) er forbundet med en øget frakturrisiko som efterfølgende normaliseres når grundsygdommen er velbehandlet.

## **ATC gruppe C: Hjerte og kredsløb**

Kardiovaskulære lægemidler anvendes særdeles hyppigt. Ifølge Lægemiddelstyrelsens database over medicinforbrug er der således på årsbasis omkring 700.000 danskere som er i behandling med antihypertensive lægemidler, heraf modtager mere end 400.000 behandling med et diuretikum. Lipidmodificerende lægemidler er ligeledes hyppigt anvendte, således var der i år 2006 ca. 375.000 danskere som indløste recept på et sådan lægemiddel. Inden for de seneste år er der publiceret en lang række studier som viser at mange af de kardiovaskulære lægemidler påvirker calciumhomeostasen, knoglemetabolismen og risikoen for fraktur. For flere af lægemidternes vedkommende er den mekanisme hvorved disse lægemidler udøver side-effekter på knoglevævet imidlertid kun sparsomt belyst, hvorfor yderligere forskning inden for området er ønskeligt.

### *Diuretika*

Thiaziddiuretika (TD) og loopdiuretika (LD) har modsat rettede effektet på calciumhomeostasen. Den renale calciumudskillelse øges således under behandling med LD, mens den mindskes ved behandling med TD [11]. I forlængelse heraf har flere randomiserede kontrollerede studier (RCT) vist at TD øger knoglemineraltætheden (BMD) og i case-control studier er der fundet en 20-30% reduceret forekomst af frakturer hos patienter i behandling med TD [12-15]. Der foreligger imidlertid ikke RCT som belyser frakturforekomsten hos osteoporosepatienter, hvorfor TD ikke bør anvendes som osteoporosebehandling. TD påvirker ikke plasmakoncentrationen af parathyreoideahormon (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% per 40 mg furosemid (sv.t. 1 mg bumetanid) [16,17]. 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 i behandling med LD og i et RCT som inkluderede kardiovaskulært raske postmenopausale kvinder blev der i forhold til placebo fundet et fald i BMD på ca. 2% som følge af 1 års behandling med 2 mg bumetanid per dag [17]. I overensstemmelse hermed er der i case-control studier påvist en 16% (OR 1.16; 95% KI 1.10–1.23) øget risiko for hoftenære frakturer hos patienter i behandling med LD [18].

### *Statiner*

Dyreeksperimentelle studier har vist at behandling med statiner kan forårsage knogleanabole effekter og i case-control studier er der fundet en reduceret frakturforekomst hos patienter i behandling med statiner [19-21]. Imidlertid har humane studier ikke vist klare effekt af statinbehandling på BMD eller biokemiske knoglemarkører, hvorfor der er rejst tvivl om hvorvidt den reducerede frakturforekomst kan tilskrives egentlige biologiske effekter af statiner på knoglevævet [22]. Da statiner recirkuleres i det enterohepatiske kredsløb er det muligt at statinkoncentrationen i knoglevævet er så lille at den ikke er i stand til at udøve knogleanabole effekter som 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 sådan forhold resulterer i en ændret frakturrisiko [23]. Imidlertid har nogle studier vist at kun behandling

med lipofile statiner (f.eks. simvastatin) og ikke behandling med hydrofile statiner (f.eks. pravastatin) eller non-statin lipid-sænkende lægemidler er associeret med en mindsket frakturrisiko, hvilket kan tyde i retning af en direkte farmakologisk effekt på knoglevævet [19].

### *Antiarytmika / antihypertensiva/nitroglyceri*

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 i behandling med beta-blokker (OR 0.91; 95% KI, 0.88–0.93), calcium-antagonister (OR, 0.94; 95% KI, 0.91–0.96) og ACE-hæmmere (OR, 0.93; 95% KI, 0.90–0.96) [24]. I lighed hermed er der fundet en 7-14% reduceret forekomst af hoftenære frakturer hos patienter i behandling med de disse lægemidler [24]. På osteoblaster er der påvist receptorer for de pågældende lægemidler, hvorfor det må formodes at lægemidlerne udøver en positiv effekt på osteoblastfunktionen. Ligeledes er der fundet en mindsket frakturrisiko hos patienter i behandling med digoxin (OR 0.75; 95% KI, 0.71-0.79), hvorimod behandling med amiodarone er associeret med en øget risiko for fraktur (OR 1.47; 95% KI, 1.21-1.78) [25]. Mekanismen herfor er ikke endeligt afklaret. En mulig forklaring er at digoxin tillige med at styrke hjertemuskelaturen også udøver positive effekter på skeletmuskulaturen og dermed mindsker risikoen for fald. Fotosensibilisering af huden er en velkendt bivirkning til behandling med amiodarone, hvorfor det er muligt at amiodaronebehandling er forbundet med en øget forekomst af vitamin D mangel og dermed en øget frakturrisiko.

Der er også ved brug af nitroglycerin fundet en reduktion i antal frakturer [26]. Mekanismen er ikke kendt i detaljer, men kan være relateret til en hæmning af proinflammatoriske cytokiner, hvorved knogleresorption mindskes.

## **ATC gruppe G: Urogenitalsystem og kønshormoner**

Behandling med testosteron og postmenopausal hormonsubstitution er omtalt i særskilte afsnit og vil ikke blive berørt nærmere i denne sammenhæng.

### *Hormonale kontrceptiva*

Effekten på BMD af hormonale kontrceptiva i form af kombinationspræparater er undersøgt i flere

ikke-randomiserede studier. Hovedparten af studierne har vist en tendens til øget BMD i relation til brug af kombinationspræparater indeholdende både østrogen og gestagen. På baggrund heraf blev der i en meta-analyse publiceret i år 2000 fundet en trend i retning af et øget BMD blandt brugere af kombinationspræparater [27]. Ligeledes blev der i en meta-analyse publiceret i år 2006 ikke fundet nogle overordnet trend i retning af et faldende BMD blandt kvinder i behandling med kombinationspræparater [28]. Analysen viste dog en tendens til et lavere BMD blandt teenagere og yngre kvinder som brugte kombinationspræparater i forhold til aldersmatchede ikke-brugere [28]. Imidlertid har en nylig publiceret kohorteundersøgelse ikke kunnet bekræfte at BMD mindskes hos helt unge kvinder som bruger kombinationspræparater. I en gruppe på 275 kvinder i alderen 15 – 19 år som blev fulgt i samlet 553 personår, kunne der således ikke påvises forskelle i BMD i forskellige områder af underarmen blandt brugere og ikke-brugere af kombinationspræparater [29]. Desværre er der ikke gjort forsøg på at kvantitere størrelsen af ændringer i BMD i de publicerede meta-analyser. Der foreligger kun få frakturopgørelser blandt brugere af hormonale kontrceptiva, hvor der i 3 studier er fundet er lille øget frakturrisiko [30-32], mens der i et stort case-control studium ikke kunne påvisen nogen effekt på risiko for fraktur [33]. Ingen af studierne har specifikt undersøgt risiko for fraktur blandt yngre kvinder i behandling med kombinationspræparater. På baggrund af de tilgængelige data har WHO konkluderet at brug af kombinationspræparater ikke øger risikoen for et mindsket BMD eller en øget frakturrisiko [34].

### *Hæmmere af kønshormonproduktionen*

Behandling med antigonadotropiner (GnRH-analoger) sænker kønshormonniveauet i blodet og anvendes til behandling af gynækologiske lidelser og forskellige former for cancer, herunder bryst- og prostatakraft. Tillige anvendes der i cancerbehandling specifikke anti-androgener og inhibitorer af den endogene østrogensyntese (aromatasehæmmer). Overordnet er det vist at behandling med disse lægemidler mindsker BMD og øger risikoen for fraktur [35-38]. Der er nyligt publiceret flere studier som har demonstreret at faldet i BMD kan undgås ved samtidig behandling med et bisfosfonat [39-41], men der foreligger ikke studier som har undersøgt hvorvidt behandling med bisfosfonater mindsker risikoen for fraktur hos cancerpatienter i behandling med lægemidler som hæmmer den endogene produktion af kønshormoner.

## **ATC gruppe L: Antineoplastiske og immunmodulerende midler**

Ligesom specifikke hæmmere af den endogene syntese af kønshormoner kan behandling med en række cytostatika forårsage hypogonadisme og dermed mindske BMD og øge risikoen for fraktur. Tillige kan behandlingen føre til kvalme og opkastning med nedsat fødeindtagelse hvilket kan medvirke til afkalkning af skelettet. Tillige anvendes cytostatika peroralt til behandling af f.eks. rheumatoid artrit (methotrexat), forebyggelse af afstødning af transplantater (cyklosporin), og diverse andre tilstande (azathioprin etc.). Et epidemiologisk studie har ikke vist tegn til øgning af brudrisikoen ved brug af methotrexat, cyklosporin eller azathioprin [42]. Her er det formentlig grundsygdommen mere end lægemidlet, der betinger en evt. øgning af brudrisikoen.

Tamoxifen er en partiel østrogen receptor agonist og antagonist og har derfor raloxifen lignende effekter, hvilket øger BMD [43-45], medens større frakturstudier ikke foreligger.

## **ATC gruppe M: Muskler, led og knogler**

Til denne gruppe af lægemidler hører såvel glukokortikoider som midler mod osteoporose. Da disse farmaka er omtalt i andre afsnit vil de ikke blive omtalt nærmere i dette afsnit.

De stærkere smertestillende lægemidler af morfingruppen kan påvirke balanceevnen med en øget risiko for fald [46]. Der er dog i epidemiologiske studier observeret en i øjeblikket uforklaret forskel på de stærkere analgetika, idet morfin, fentanyl oxycodon, nicomorfin, ketobemidon, tramadol og kodein var forbundet med en signifikant øget fraktur-risiko, medens buprenorfin, petidin, dextropropoxyfen og kombinationer af acetylsalicylsyre og kodein ikke var forbundet med en øget risiko for knoglebrud [46]. Forskellen kunne ikke umiddelbart forklares af forskelle i farmakokinetiske parametre [46].

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 indenfor det seneste år, medens acetylsalicylsyre, aceclofenac, celecoxib, diflunisal, flurofen, meloxicam, nabumeton, phenylbutazon, rofecoxib, sulindac, tiaprofen og tolfenac ikke var forbundet med en ændring i fraktur-risiko ved brug indenfor det seneste år [47]. Heller ikke her kunne forskellene forklares af forskelle i farmakokinetiske egenskaber eller evne til at blokere COX-1 eller COX-2 systemet [47]. Mekanismerne bag den øgede fraktur-risiko kan være en påvirkning af ligevægtssansen på samme måde som for stærke

analgetika [48]. Mere viden på området er påkrævet.

## **ATC gruppe N: Centralnervesystemet**

### *Lægemidler mod epilepsi:*

Patienter med epilepsi har en øget risiko for frakturer, men dette 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 [49]. Fraktur-risikoen er således knyttet til antallet og sværhedsgraden af epileptiske anfald [49].

Det er desværre en udbredt misforståelse, at midler mod epilepsi kan give anledning til osteoporose. Patienter i behandling med antiepileptika kan have en nedsat knoglemineraltæthed, der kan give anledning til en beskedent øgning i fraktur-risikoen [49]. 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 vitamin D mangel på grund af deres ofte svære samtidige handicaps, og alle disse forhold øger risikoen for nedsat BMD [50]. Epidemiologiske studier har kun vist en meget ringe øgning i antallet af knoglebrud ved behandling med antiepileptika [51]. Således var carbamazepin, oxcarbazepin, clonazepam, og valproat forbundet med en meget lille øgning i OR på 1,1-1,2, medens fenemal var forbundet med en noget højere OR på 1,8 formentlig på grund af den sedative effekt med en øget risiko for fald [51]. 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 [51]. Det så ud til at antiepileptika, der var leverinducerende (fenemal, phenytoin, mysoline), var forbundet med en lidt højere brudrisiko en ikke leverinducerende antiepileptika [51]. Dette kan skyldes, at de leverinducerende farmaka øger kataboliseringen af D-vitaminmetabolitter medførende lavere serumkoncentrationer. Igen er det her særlige grupper af institutionaliserede ofte multihandicappede patienter med latent D-vitaminmangel, der er i særlig risiko.

På baggrund heraf er det således vigtigt at kontrollere antallet af epileptiske anfald for at forebygge frakturer, medens der ikke er baggrund for at frygte nogen større nedsættelse af BMD. En adækvat vitamin D status bør dog opretholdes.



### *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 [52,53].

### *Anxiolytika og sedativa*

Disse lægemidler kan virke sløvende og øge risikoen for fald. Epidemiologiske studier har vist en lille øgning i antal frakturer selv ved lave doser [54]. Der har ikke været påvist sammenhæng mellem halveringstid og risiko for brud. Den kliniske betydning af anxiolytika og sedativa for frakturrisiko er formentlig lille, men forsigtighed bør stadig udvises ved ordination til ældre faldtruede patienter.

### *Neuroleptika*

Neuroleptika kan på grund af deres antidopaminerge virkning øge serum prolaktin, hvilket muligvis kan nedsætte BMD [55]. Neuroleptika kan sammen med grundsygdommen, som de bruges imod muligvis være forbundet med en øget risiko for fald. Epidemiologiske studier har vist en ganske let øget fraktur-risiko med neuroleptika [54].

### *Antidepressiva*

Tricykliske antidepressiva har traditionelt været forbundet med en øget brudrisiko på grund af en øget risiko for fald knyttet til den antikolinerge effekt [54]. Nyere studier har dog også vist en øget brudrisiko ved brug af selektive serotonin re-uptake hæmmere (SSRI) [54]. Da knoglecellerne besidder serotonin receptorer kan dette muligvis være en direkte effekt på knoglerne af SSRI præparater [56].

### *Litium*

Der foreligger kun enkelte mindre observationelle studier hvor BMD er undersøgt hos patienter i behandling med litium. I studierne er der ikke fundet tegn på betydningsfulde effekter på BMD i hofte-regionen og lændecolumna som følge af behandling med litium [57,58] om end et enkelt studie fandt at BMD var mindsket med 7% i underarmen hos manio-depressive patienter i behandling med litium [59].

Modsat de øvrige psykofarmaka har litium været forbundet med en nedsat frakturrisiko i epidemiologiske studier [60]. Virkningen kan muligvis skyldes en anabol virkning på knoglerne

medieret via det såkaldte Wnt signal system eller den calcium følsomme receptor (CaSR), men mere forskning er påkrævet.

## **Sammenfatning**

En række lægemidler som anvendes i anden sammenhæng end til behandling af skeletrelaterede lidelser har sidevirkninger som påvirker knogleomsætningen, BMD og risikoen for frakturer. Selv lægemidler fra samme terapeutiske gruppe kan have forskellige og modsatrettede effekter. Ved valg mellem i øvrigt ligestillede lægemidler er der god grund til at tage hensyn til mulige sidevirkninger på knoglemetabolismen og risikoen for fraktur.

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

| Lægemiddelgruppe   | Lægemiddel   | Antal brugere, år 2006                      | OR (95% KI)                       |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Antiepileptika [51]  | Carbamazepin   | 14.284                                      | 1,18 (1,10-1,26)                  |
|  | Fenemal  | 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)                  |
|  | Topiramat  | 5.269                                       | 1,39 (0,99-1,96)                  |
|  | Antipsykotika [54]   | Anxiolytika og sedativa $\geq 0,33$ DDD/dag | 271.854 / 304.861 <sup>1,2)</sup> |
| Neuroleptika $> 0,1$ DDD/dag                                 |  | 555.969 <sup>2,3)</sup>                     | 1,18 (1,12-1,25)                  |
| Tricykliske antidepressiva $\geq 0,75$ DDD/dag               |  | 51.101 <sup>2)</sup>                        | 1,27 (1,13-1,42)                  |
| Selektive serotonin reuptake inhibitorer $\geq 0,75$ DDD/dag |  | 273.311 <sup>2)</sup>                       | 1,40 (1,35-1,46)                  |
| Litium $\geq 850$ DDD [60]                                   |  | 8.792 <sup>2)</sup>                         | 0,72 (0,59-0,89)                  |
| Antidiabetika [2]  | Insulin $\geq 2.000$ DDD   | 59.513 <sup>2)</sup>                        | 0,88 (0,76-1,02)                  |
|  | Metformin $\geq 500$ DDD   | 78.300 <sup>2,4)</sup>                      | 0,81 (0,70-0,93)                  |
|  | Sulfonylurinstoffer $\geq 1.300$ DDD                             | 63.713 <sup>2)</sup>                        | 0,85 (0,76-0,95)                  |
|  | Glitazoner [4]   | 4299  | 1,74 (1,31-2,31)                  |
| Kardiovaskulære farmaka                                      | Thiazid diuretika [13]   | 425.223                                     | 0,90 (0,88-0,93)                  |
|  | Loop diuretika [18]  | 184.467                                     | 1,04 (1,01-1,07)                  |
|  | Beta blokkere [24]   | 235.222                                     | 0,91 (0,88-0,93)                  |
|  | Calcium antagonist [24]  | 203.249                                     | 0,94 (0,91-0,96)                  |
|  | Angiotensin konverterende enzym hæmmere (inkl AT2-blokkere) [24] | 328.973                                     | 0,93 (0,90-0,96)                  |
|  | Amiodaron [25]   | 6.663                                       | 1,47 (1,21-1,78)                  |
|  | Digoxin [25]   | 53.372                                      | 0,75 (0,71-0,79)                  |
|  | Orale antikoagulantia [10]                                       | 73.437                                      | 1,10 (1,03-1,18)                  |
|  | Nitroglycerin [26]   | 76.845                                      | 0,89 (0,86-0,92)                  |
|  | Midler mod mavesår [7]   | Protonpump hæmmere                          | 344.436                           |
| Histamin H2 receptor hæmmere                                 |  | 50.445                                      | 0,88 (0,82-0,95)                  |
| Smertestillende lægemidler                                   | Morfin [46]  | 29.860                                      | 1,47 (1,37-1,58)                  |
|  | Oxycodon [46]  | 45.318                                      | 1,36 (1,08-1,59)                  |
|  | Nicomorfin [46]  | 4.169                                       | 1,57 (1,38-1,78)                  |
|  | Pethidin [46]  | 4.054                                       | 0,98 (0,89-1,08)                  |
|  | Tramadol [46]  | 235.421                                     | 1,54 (1,49-1,59)                  |
|  | Kodein [46]  | 100.427                                     | 1,16 (1,12-1,20)                  |
|  | Paracetamol [47]   | 336.894 <sup>5)</sup>                       | 1,45 (1,41-1,49)                  |
|  | Acetylsalicylsyre [47]   | 329.768 <sup>5)</sup>                       | 0,92 (0,76-1,12)                  |
|  | Ibuprofen [47]   | 486.957                                     | 1,76 (1,72-1,81)                  |
|  | Naproxen [47]  | 32.598                                      | 1,37 (1,29-1,46)                  |
|  | Celecoxib [47]   | 3.232                                       | 0,94 (0,84-1,04)                  |
|  | Rofecoxib [47]   | 0   | 1,02 (0,96-1,07)                  |
| Midler mod cancer  | Methotrexat [42]   | 433   | 1,01 (0,91-1,12)                  |
|  | Azathioprin [42]   | 19.826                                      | 1,17 (1,03-1,33)                  |
|  | Aromatasehæmmere [38]  | 315   | 1,21 (1,03-1,43)                  |

OR: Odds ratio, KI: Konfidensinterval, DDD: Definerede døgndoser, \*: ujusteret, beregnet for mænd og kvinder samlet

- 1) Tallene angiver antal personer i behandling med hhv. anxiolytika og sedative. 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.

- 2) Det gennemsnitlige forbrug (DDD/dag) er ukendt.
- 3) Brugere af psykofarmaka, inkl. lithium (ATC kode N05)
- 4) Antal brugere kan være lidt større da brugere af kombinationspræparater ikke er indregnet.
- 5) Indbefatter kun patienter som har indløst recept på præparatet (brugere af håndkøbspræparater ikke indregnet).

## Reference List

1. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2007; **18**: 427-444.
2. 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**: 1292-1299.
3. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR, for the Health AaBCHAS. Thiazolidinedione Use and Bone Loss in Older Diabetic Adults. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2006; **91**: 3349-3354.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2427-2443.
5. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone Causes Bone Loss in Mice by Suppressing Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Endocrinology* 2005; **146**: 1226-1235.
6. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; **92**: 1305-1310.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; **79**: 76-83.
8. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ, III. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 1999; **9**: 441-448.
9. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 829-832.
10. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: A nationwide case-control study. *Int J Cardiol* 2006; **IN PRESS**.
11. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. 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.
12. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; **10**: 106-111.

13. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005; **76**: 167-175.
14. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 516-526.
15. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, Murray MA, McNeil AR, Gamble GD. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; **109**: 362-370.
16. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics alter the diurnal rhythm of endogenous parathyroid hormone secretion. A randomized-controlled study on the effects of loop- and thiazide-diuretics on the diurnal rhythms of calcitropic hormones and biochemical bone markers in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 2001; **31**: 764-772.
17. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop Diuretics Increase Bone Turnover and Decrease BMD in Osteopenic Postmenopausal Women: Results From a Randomized Controlled Study With Bumetanide. *J Bone Miner Res* 2006; **21**: 163-170.
18. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006; **259**: 117-124.
19. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Statin but not Non-Statin Lipid-Lowering Drugs Decrease Fracture Risk: A Nation-Wide Case-Control Study. *Calcified Tissue International* 2006; **V79**: 27-36.
20. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins. *Science* 1999; **286**: 1946-1949.
21. Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin treatment partially prevents ovariectomy-induced bone loss while increasing cortical bone formation. *Bone* 2004; **34**: 609-618.
22. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Effects of Simvastatin on Bone Turnover and BMD: A 1-Year Randomized Controlled Trial in Postmenopausal Osteopenic Women. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 737-744.
23. Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002; **8**: 276-279.
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**: 581-589.
25. 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 International* 2007; **18**: 409-417.

26. 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**: 1811-1817.
27. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000; **61**: 77-82.
28. Martins SL, Curtis KM, Glasier AF. Combined hormonal contraception and bone health: a systematic review. *Contraception* 2006; **73**: 445-469.
29. Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TMM. Bone mineral density in adolescents using norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2007; **75**: 438-443.
30. Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone* 1993; **14**: 41-45.
31. Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix SL, Watts NB. Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril* 2005; **84**: 374-383.
32. Vessey M, Mant J, Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study. *Contraception* 1998; **57**: 231-235.
33. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures. *Contraception* 2006; **73**: 571-576.
34. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception* 2006; **73**: 443-444.
35. Guise TA. Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy. *Oncologist* 2006; **11**: 1121-1131.
36. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone Loss following Hypogonadism in Men with Prostate Cancer Treated with GnRH Analogs. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2002; **87**: 3656-3661.
37. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 154-164.
38. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006; **7**: 127-132.
39. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006; **176**: 972-978.
40. Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, Vogelzang NJ. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 2007; **100**: 70-75.

41. Yonehara Y, Iwamoto I, Kosha S, Rai Y, Sagara Y, Douchi T. Aromatase inhibitor-induced bone mineral loss and its prevention by bisphosphonate administration in postmenopausal breast cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; **33**: 696-699.
42. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; **79**: 69-75.
43. Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; **326**: 852-856.
44. Love RR, Mazess RB, Tormey DC, Barden HS, Newcomb PA, Jordan VC. Bone mineral density in women with breast cancer treated with adjuvant tamoxifen for at least two years. *Breast Cancer Res Treat* 1988; **12**: 297-302.
45. Love RR, Barden HS, Mazess RB, Epstein S, Chappell RJ. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 2585-2588.
46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med* 2006; **260**: 76-87.
47. 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.
48. Lovell SJ, Taira T, Rodriguez E, Wackett A, Gulla J, Singer AJ. Comparison of valdecoxib and an oxycodone-acetaminophen combination for acute musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2004; **11**: 1278-1282.
49. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; **112**: 277-286.
50. Gissel T, Poulsen CS, Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children. *Expert Opin Drug Saf* 2007; **6**: 267-278.
51. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; **45**: 1330-1337.
52. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders--a nationwide register study. *Int J Eat Disord* 2002; **32**: 301-308.
53. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Patients with eating disorders. A high-risk group for fractures. *Orthop Nurs* 2003; **22**: 325-331.
54. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 807-816.



55. Higuchi T, Komoda T, Sugishita M, Yamazaki J, Miura M, Sakagishi Y, Yamauchi T. Certain neuroleptics reduce bone mineralization in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1987; **18**: 185-188.
56. Bliziotis M, Gunness M, Eshleman A, Wiren K. 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**: 291-295.
57. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; **43**: 1563-1567.
58. Cohen O, Rais T, Lepkifker E, Vered I. Lithium carbonate therapy is not a risk factor for osteoporosis. *Horm Metab Res* 1998; **30**: 594-597.
59. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Osteopenia and dysregulation of divalent cations in lithium-treated patients. *Neuropsychobiology* 1975; **1**: 344-354.
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Reduced Relative Risk of Fractures Among Users of Lithium. *Calcif Tissue Int* 2005; **77**: 1-8.