

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Nye behandlingsmuligheder ved osteoporose

Af Bente L. Langdahl*

Osteoporose er en hyppig sygdom, der rammer både mænd og kvinder. Baseret på WHO's diagnostiske kriterier for osteoporose må det antages, at ca. 500.000 danskere lider af osteoporose. Diagnosen osteoporose kan umiddelbart stilles hos patienter med lavenergifraktur i hofte eller vertebrae. Det sidste er defineret som reduktion af højden af den pågældende vertebra med 20% eller mere. Hos patienter uden lavenergifraktur i hofte eller vertebrae stilles diagnosen ved udførelse af DXA (dual X-ray absorptiometry) hos patienter med kliniske risikofaktorer jf. tabel 1 og 2. En knogledensitet (BMD) 2,5 SD eller mere under middelværdien i ryg eller hofte for unge raske individer – T-score $\leq -2,5$ – er det diagnostiske kriterium for osteoporose. Uanset om diagnosen stilles ved påvisning af lavenergifrakture eller ved DXA gælder, at andre årsager som for eksempel vitamin D mangel, svær nyreinsufficiens med sekundær hyperparatyreoidisme eller tyreotoksikose skal udelukkes, før diagnosen primær osteoporose kan stilles. På den baggrund anbefales undersøgelse for sekundære årsager til osteoporose før påbegyndelse af medicinsk behandling. Det anbefalede ud-

Tabel 1. Kliniske risikofaktorer for udvikling af osteoporose.

Arvelig disposition i lige linie for osteoporose
Alder over 80 år
Kvinder med lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m²)
Tidligere lavenergifraktur
Abnormt tidlig menopause (< 45 år)
Systemisk glukokortikoidbehandling
Tobaksrygning
Stort alkoholforbrug
Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens

redningsprogram i forbindelse med undersøgelse for osteoporose fremgår af tabel 3.

Medicinsk behandling af osteoporose

Den medicinske behandling af osteoporose inddeles i antiresorptive og anabole regimer ud fra deres primære effekt. De antiresorptive behandlinger virker primært ved hæmning af rekruttering og aktivitet af osteoklasten, mens den anabole behandling primært virker via stimulation af osteoblasten. De antiresorptive behandlinger omfatter: Calcium, vitamin D, bisfosfonater, strontiumranelat (Protelos), selektive østrogenreceptor modulerende stoffer (SERM) raloxifen (Evista) og østrogen.

Tabel 2. Sygdomme associeret med osteoporose.

Anorexia nervosa
Malabsorption
Primær hyperparatyreoidisme
Hypertyreoidisme
Organtransplantation
Kronisk nyreinsufficiens
Langvarig immobilisation
Mb. Cushing
Mastocytose
Reumatoid arthritis
Myelomatose
Mb. Bechterew
Behandling med aromatasehæmmere

* Medicinsk Endokrinologisk afd. C, Århus Sygehus THG

Der pågår stadig undersøgelser af, om strontiumrelatet også har svage anabole effekter. Den anabole behandling omfatter det intakte parathyreoidea-hormon (PTH) (Preotact) eller et fragment heraf, teriparatid (Forsteo). Valget af behandling hos den enkelte patient afhænger af mange faktorer, herunder sygdommens sværhedsgrad, tidligere frakturer, anden sygdom og behandling heraf samt patientens præference. Compliance ved behandling af osteoporose er i lighed med behandling af hypertension, hyperkolesterolemie og type II diabetes mellitus generelt ikke tilfredsstillende, og understøttelse af compliance bør derfor også indgå i overvejelserne, når der vælges behandling.

Som det fremgår af tabel 4 er der adskillige antiresorptive behandlinger på markedet, men kun to anabole behandlinger (Preotact og Forsteo). De forskellige behandlinger har ikke samme grad af evidens for effektivitet over for de forskellige typer frakturer, osteoporose hos mænd eller steroidinduceret osteoporose. Disse forhold bør indgå i overvejelserne ved valg af behandling til den enkelte patient. I denne

Tabel 3. Forslag til udredningsprogram ved mistanke om osteoporose.

1. DXA af lænderyg og hofte.
2. Hvis klinisk mistanke om vertebrale frakturer (rygsmerter, tab af legemshøjde mm): røntgen af columna thoracolumbalis.
3. Hvis DXA eller røntgen bekræfter diagnosen suppleres med følgende biokemiske undersøgelser: Hgb, leukocytter, trombocytter, SR eller CRP, natrium, kalium, magnesium, creatinin, calcium, PTH, 25-OH-vitamin D, basisk fosfatase, ALAT, TSH.

artikel vil der særligt blive lagt vægt på dokumentation for nye behandlinger og udvidet dokumentation for behandlings-effekt ved øvrige behandlinger.

Zoledronsyre

Zoledronsyre (Aclasta) er et bisfosfonat, der alene kan administreres intravenøst. Zoledronsyre er initialt udviklet til behandling af cancersygdom med knoglemetastaser. Efterfølgende er behandlingen i langt mindre dosis (5 mg intravenøst én gang om året) til behandling af osteoporose også undersøgt i to store kliniske undersøgelser. I den første undersøgelse indgik 7.769 postmenopausale kvinder mellem 65 og 89 år. Inklusionskriterierne var T-

score < -2,5 i hoften eller < -1,5 ved samtidig tilstedeværelse af en vertebral fraktur. Kvinderne blev randomiseret 1:1 til behandling med zoledronsyre eller placebo i 3 år. Alle fik et dagligt tilskud af 1.000-1.500 mg calcium og 10-30 mikrogram vitamin D. Efter 3 års behandling sås en forskel i BMD mellem de to grupper på 6,7% i lænderyggen og 6,0% i hoften. Der sås en reduktion i forekomsten af vertebrale frakturer fra 10,9% i placebogruppen til 3,3% i gruppen af kvinder, der var behandlet med zoledronsyre, hvilket giver en absolut risikoreduktion på 7,6% ($p < 0,001$). Det svarer til number needed to treat (NNT) på 13. Forekomsten af hoftenære frakturer reducerede-

Tabel 4. Dokumenteret effekt på risiko for fraktur af lægemidler til behandling af osteoporose.

Generisk navn	Handelsnavn	Dokumenteret effekt (evidensniveau Ia)				
		Columna-frakturer	Hofte-nære frakturer	Perifere frakturer	Steroidinduceret osteoporose	Osteoporose hos mænd
Etidronat	Didronate	+			+	
Alendronat	Alendronat	+	+	+	+	+
Risedronat	Optinate	+	+	+	+	
Ibandronat	Bonviva	+				
Zoledronat	Aclasta	+	+	+	+	+
Pamidronat	Pamifos	+				
Raloxifen	Evista	+				
Strontiumrelatet	Protelos	+		+		
Teriparatid	Forsteo	+		+	+	+
Parathyreoideahormon	Preotact	+				

des fra 2,5% til 1,4%, svarende til en absolut risikoreduktion på 1,1% ($p=0,002$) (NNT=91).

I det andet kliniske studie inkluderedes 2.127 kvinder og mænd (ca. 25% var mænd) ældre end 50 år med lavenergihoftefraktur inden for 3 måneder. Disse patienter randomiseredes i lighed med det første studie til behandling med zoledronsyre eller placebo i forholdet 1:1. Også i dette studie fik alle et dagligt tilskud af 1.000-1.500 mg calcium og 10-30 mikrogram vitamin D. Dette studie var hændelsesbaseret og blev afsluttet efter en median behandlingsperiode på 19 måneder. Forekomsten af nye frakturer blev reduceret fra 13,9% til 8,6%, svarende til en absolut risikoreduktion på 5,4% ($p=0,001$) (NNT 19). De tilsvarende tal for specifikke frakturtyper var 3,8% versus 1,7% for vertebrale frakturer og 10,7% versus 7,6% for non-vertebrale frakturer, svarende til absolutte risikoreduktioner på henholdsvis 2,1% og 3,1% ($p<0,05$ for begge) (NNT 48 og 32). Et interessant fund i dette studie var desuden en reduktion i dødelighed fra 13,3% til 9,6%, svarende til en absolut risikoreduktion for død på 3,7% ($p=0,01$) (NNT=27). Bivirkningerne relaterede sig primært til de velkendte influenzaalignende symptomer i forbindelse med førstegangsinfusion af bisfosfonat, som sås hos ca. 30% af patienterne efter første infusion, men kun hos 6,6% og 2,8% efter henholdsvis anden og tredje infusion. Herudover observeredes i det første studie en uændret forekomst af atrieflimren, men en øget forekomst af hospitaliseringer i forbindelse med atrieflimren. Det er uklart, om der er en konkret sammenhæng mellem bisfosfonatbehandling og atrieflimren, idet der ikke var nogen tidsmæssig sammenhæng med infusion af zoledronsyre. Efterfølgende analyser af tidligere studier af andre bisfosfonater har givet varierende resultater. Bisfosfonatinduceret kæbenekrose er en bivirkning ved højdosis bisfosfonatbehandling ved cancersygdom. Risikoen ved behandling af osteoporose med bisfosfonater er meget beskeden. I det

førstnævnte studie sås to tilfælde af kæbenekrose, ét i gruppen af kvinder, der fik zoledronsyre, og ét i gruppen af kvinder, der fik placebo. Der sås ingen tilfælde af kæbenekrose i det andet studie.

Valg af behandling

Med disse behandlingsmuligheder ved osteoporose er det blevet muligt at tilbyde næsten alle patienter behandling af osteoporose med et antiresorptivt regime. En undtagelse er fortsat patienter med svært nedsat nyrefunktion, idet alle de omtalte behandlinger kun er undersøgt hos patienter med kreatininclearance bedre end 30 ml pr. min.

I forbindelse med valg af behandling vurderes, om patienten er kandidat til oral bisfosfonat. Dvs. fravær af aktiv ulcussygdom og anamnesticke oplysninger om oesophaguslidelser, men også forventning om, at patienten er i stand til at forstå og overholde anbefalinger vedrørende administration af orale bisfosfonater, herunder indtagelse af tabletten fastende efterfulgt af 30 minutters yderligere faste i oprejst position. Hvis disse forudsætninger er opfyldt, vil første valg være alendronat på grund af god evidens og billig pris. Hvis patienten ikke vurderes egnet til oral bisfosfonat, kan behandling med zoledronsyre overvejes. Hos kvinder indtil 70-års alderen kan som alternativ overvejes raloxifen eller strontiumranelat. For raloxifen gælder, at der ikke er evidens for forebyggelse af perifere frakturer, mens det for strontiumranelat gælder, at der kun er dokumentation for forebyggelse af hoftefrakturer i en højrisikogruppe. For mænd findes der kun evidens for behandling med alendronat og zoledronsyre.

Anabol behandling af osteoporose bør overvejes hos patienter med svær osteoporose. Svær osteoporose defineres som 2 eller flere vertebrale frakturer eller 1 vertebral fraktur og en T-score ≤ -3 . Frakturen skal være opstået inden for de seneste 3 år, og den frakturerede ryghvirvels højde skal være reduceret med mindst 25%. Hos patienter med svær osteoporose er der

Dine patienter kan læse om
behandling af osteoporose
www.medicinmedfornuft.dk

evidens for reduktion af nye vertebrale frakturer ved både PTH(1-34) (Forsteo) og PTH(1-84) (Preotact), mens der kun er evidens for forebyggelse af perifere frakturer ved Forsteo. Begge behandlinger administreres som en daglig subkutan injektion i 18 måneder. På baggrund af den videnskabelige evidens vil Forsteo naturligt være første valg. Der er dog forhold vedrørende de to anvendte pensystemer og kravene til opbevaring af pennene, der kan gøre Preotact mere attraktiv hos nogle patienter. Nye studier har vist, at der er fordele bedømt ud fra stigninger i BMD og effekt på perifere frakturer ved at fortsætte behandlingen i 24 måneder. Endelig er der nu overbevisende evidens for, at PTH-behandling skal efterfølges af antiresorptiv behandling for at bevare og udbygge den anabole behandling.

Steroidinduceret osteoporose

I adskillige år har de eneste evidensbaserede behandlinger af steroidinduceret osteoporose været alendronat og risedronat. Disse to behandlinger er både vist at kunne øge BMD og forebygge nye vertebrale frakturer hos patienter med steroidinduceret osteoporose. På den baggrund anbefales forebyggende behandling med et af disse to bisfosfonater hos patienter i længere varende glukokortikoidbehandling svarende til 5 mg dagligt i mere end 3 måneder og T-score ≤ -1 .

På grund af den høje risiko for både vertebrale og non-vertebrale frakturer hos patienter i behandling med orale glukokortikoider udføres ikke længere placebokontrollerede studier, men alene non-inferiority studier mellem nye lægemidler og de to anførte orale bisfosfonater. I en nyligt publiceret undersøgelse af 833 patienter (ca. 30% mænd)

i behandling med minimum 7,5 mg prednisolon dagligt, sammenlignedes behandling med zoledronsyre 5 mg i.v. årligt og risedronat 5 mg dagligt. Alle patienter fik desuden tilskud af 1.000 mg calcium og 10-30 mikrogram vitamin D. Både hos patienter, der netop var påbegyndt prednisolonbehandling, og hos patienter, der havde været i behandling i mere end 3 måneder, sås signifikant større stigning i BMD i ryg og hofte ved behandling med zoledronsyre end ved behandling med risedronat. Som ved primær osteoporose hos mænd og kvinder vil alendronat fortsat være førstevalg til forebyggelse og behandling af steroidinduceret osteoporose. Nogle patienter i glukokortikoidbehandling har imidlertid problemer med at tåle orale bisfosfonater på grund af ulcussygdom eller gastritis, og med de nye resultater er zoledronsyre et evidensbaseret alternativ.

Glukokortikoidbehandling inducerer osteoporose ved blandt andet at hæmme osteoblastaktiviteten. I teorien kunne det derfor være tillokkende at behandle glukokortikoidinduceret osteoporose med anabol behandling. I en undersøgelse af 428 patienter (ca. 20% mænd) i behandling med mere end 5 mg prednisolon dagligt i 3 måneder og T-score < -2,0 eller < -1,0 og en lavenergifrakstur opstået under prednisolonbehandling sammenlignedes effekten af Forsteo 20 mikrogram dagligt s.c. og alendronat 10 mg dagligt. Alle patienter fik 1.000 mg calcium og 20 mikrogram vitamin D dagligt. Efter 18 måneders behandling havde patienterne, der havde fået behandling med Forsteo, opnået dobbelt så stor stigning i BMD i både ryg og hofte som patienterne, der havde fået alendronat. Selvom dette studie ikke forventedes at have styrke til at undersøge effekten på frakturer, fandtes en signifikant reduktion i forekomsten af vertebrale

frakturer fra 6,1% hos de alendronat-behandlede patienter til 0,6% hos de Forsteo-behandlede patienter, svarende til en absolut risikoreduktion på 5,5% ($p < 0,005$) (NNT=18). For at patienter i behandling med glukokortikoider kan opnå tilskud til behandling med PTH, skal de opfylde de samme kriterier som nævnt under behandling af primær osteoporose. Hos denne gruppe af patienter vil behandling med Forsteo være førstevalg, da der ikke foreligger dokumentation for effekt af behandling af denne patient kategori med Preotact.

Konklusion

Effektiviteten af en given behandling afhænger som minimum af to faktorer. For det første skal behandlingen være effektiv, og for det andet skal behandlingen administreres korrekt og vedvarende. Der findes nu adskillige behandlinger med god evidens for forebyggelse af osteoporotiske frakturer. Flere undersøgelser tyder imidlertid på, at for få patienter administrerer behandlingerne korrekt og ikke mindst vedbliver at tage behandlingen. Vi har nu flere forskellige behandlingsmuligheder både i forhold til virkningsmekanisme: anabol og anti-resorptiv, i forhold til ad-

ministrationsform: tabletter, pulver og injektioner og i forhold til administrationshyppighed: dagligt, ugentligt, månedligt og årligt, til vores rådighed. Det giver muligheder for at skræddersy behandlingen til den enkelte patient. Andre forhold, der har vist sig at øge patienternes vedholdenhed i forhold til behandlingen, er generel viden om sygdommen, forståelse af sygdommens sværhedsgrad hos den enkelte og frygt for bivirkninger. I forhold til det første kan undervisning på »Osteoporoseskoler« være en mulighed, der dog altid bør ledsages af grundig information om patientens egne undersøgelsesresultater. I forhold til frygt for bivirkninger kan det skabe tryghed at give patienten mulighed for en compliance-samtale med læge eller sygeplejerske 3 måneder efter start af behandling og information om, at der findes andre behandlingsmuligheder, hvis patienten udvikler bivirkninger til den først valgte behandling.

Prisen for behandling af osteoporose kan tænkes at være af betydning for patienternes compliance, se tabel 5.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Tabel 5. Månedlig udgift til behandling af osteoporose.

	Dosering	Cirka pris per måned
Alendronat, tabl.	1 × ugentligt	9 kr.
Risedronat, tabl.	1 × ugentligt	260 kr.
Ibandronat, tabl.	1 × månedligt	290 kr.
Ibandronat, inj.	hver 3. måned	380 kr.
Pamidronat, inj.	hver 4. uge	640 kr.
Zoledronsyre, inj.	1 × årligt	370 kr.
Strontiumranelat, tabl.	dgl.	460 kr.
Raloxifen, tabl.	dgl.	292 kr.
Teriparatid, inj.	dgl.	4.538 kr.
Parathyreoideahormon, inj.	dgl.	4.496 kr.