

Medikamentell behandling av osteoporose

Osteoporose er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet. Skandinavia har den høyeste insidensen av osteoporotiske frakturer. De siste årene har det kommet en rekke nye legemidler mot osteoporose. I store prospektive, randomiserte studier er bisfosfonatene vist å redusere risikoen for vertebrale frakturer og lårhalsbrudd. Det er også vist at den selektive østrogenreseptor-modulatoren raloxifen reduserer risikoen for vertebrale frakturer.

Østrogen har inntil nå vært førstevalg i den forebyggende behandling hos kvinner. På bakgrunn av nyere studier som viser økt risiko for koronar og cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom og brystkreft ved bruk av østrogen, bør anbefalingene revideres. Bisfosfonatene er førstevalg i behandlingen av etablert osteoporose. Inntak av kalk og vitamin D bør være basisbehandling, alene eller i kombinasjon med annen behandling.

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Unni Syversen

unni.syversen@medisin.ntnu.no
Endokrinologisk seksjon
St. Olavs Hospital
7006 Trondheim

Johan I. Halse

Osteoporoseklinikken
0172 Oslo

Osteoporose er karakterisert ved redusert beinstyrke og økt risiko for brudd. En gruppe nedsatt av WHO har definert osteoporose som beintetthet lavere enn 2,5 standardavvik under gjennomsnittet til friske unge kvinner (1). Betegnelsen etablert osteoporose brukes hvis det foreligger lavenergifrakturer i tillegg til osteoporose.

Insidensen av osteoporotiske frakturer har økt gjennom en årrekke, men nyere data fra

Oslo kan tyde på at det har skjedd en avflating (2). Tabell 1 viser prevalensen av osteoporose i Sverige basert på WHO's retningslinjer (3). Norge ligger på verdenstoppen i forekomst av både underarms-, ryggvirvel- og lårhalsbrudd. En av to kvinner og en av fire menn over 50 år vil få et osteoporotisk brudd senere i livet. Høyere levealder og livsstilsfaktorer som lavt inntak av kalk og vitamin D, redusert fysisk aktivitet, røyking og alkoholisme antas å være medvirkende til den økende forekomsten.

Diagnostikk

Beintetthet er den viktigste målbare risikofaktor for frakturer. Ved en reduksjon på ett standardavvik i beintetthet er bruddrisikoen mer enn doblet. Blant andre risikofaktorer er tidligere fraktur, høy alder, røyking, lav kroppsvekt og langvarig kortikosteroidbruk. Ved vurdering av behandling skal man foreta en total risikovurdering. Der er viktig å utelukke bakenforliggende sykdommer, spesielt hos menn, hvor sekundær osteoporose er hyppig forekommende.

Behandling

Behandlingen av osteoporose kan inndeles i forebygging (primær- og sekundærprofylakse) og behandling av etablert osteoporose (tertiærprofylakse). En tredje gruppe er behandling av sekundær osteoporose, bl.a. kortikosteroidindusert osteoporose.

Kalsium og vitamin D

Mange eldre har lavt innhold av vitamin D i blodet. Innvandrerkvinner er spesielt utsatt for vitamin D-mangel. Flere studier har vist at kalsium- og vitamin D-tilskudd beskytter mot beintap. I en fransk undersøkelse av eldre i institusjon som fikk tilskudd av D-vitamin og kalk, ble det registrert en halvering av risikoen for lårhalsbrudd (4). Avhengig av inntaket i kosten bør det gis tilskudd på 500–1 000 mg kalsium (totalt inntak 1 500 mg) og 400–800 IE (10–20 µg) vitamin D. Kalsium og vitamin D er basis for all osteoporosebehandling.

Østrogener

Ved menopause blir det et akselerert beintap på grunn av østrogenbortfallet. Østrogen induserer apoptose av osteoklasten og forebygger apoptose av osteoblasten. Flere studier viser at østrogenbehandling gir en økning i beintettheten (5). Østrogen gis i kombinasjon med gestagen for å beskytte mot endometriecancer. Det foreligger kun få

randomiserte, placebokontrollerte studier med frakturdata. En dansk og en finsk undersøkelse, som kan oppfattes som primærprofylaksestudier, tyder på at østrogen beskytter mot radiusfrakturer. I HERS-studiene (6), hvor kvinner med en gjennomsnittsalder på 68 år ble inkludert på grunnlag av manifest koronarsykdom, fant man ingen signifikant forskjell i forekomst av noen type frakturer mellom østrogen- og placebo-gruppen. Men andelen pasienter med osteoporose i studien er ikke kjent. WHI-studien er den største av disse frakturstudiene, hvor kvinner med en gjennomsnittsalder på 63,2 år ble fulgt i 5,2 år. Heller ikke her ble deltakerne utvalgt på grunnlag av beintetthet (7). Det ble registrert signifikant færre frakturer i behandlingsgruppen (n = 650) enn i placebo-gruppen (n = 788). Aldersfordelingen i HERS- og WHI-studiene tilsier at en relativt stor andel av deltakerne hadde osteoporose. Det foreligger ikke data som sier noe om den frakturforebyggende effekten av østrogen hos dem med osteoporose versus dem som har normal beintetthet.

I HERS- og WHI-studiene fant man at østrogentilskudd øker risikoen for koronarsykdom, cerebrovaskulær sykdom, tromboembolisk sykdom, galleveislidelser og brystkreft. I norske anbefalinger har østrogen vært førstevalg i den forebyggende behandling av postmenopausale kvinner med osteoporose (8, 9). På bakgrunn av de nevnte negative effekter bør behandlingsstrategien endres. Overveier man å starte østrogenbehandling for osteoporose hos kvinner i relativt nylig inntrådt menopause, bør det foreligge tilleggsindikasjoner i form av menopausale plager, eventuelt et uttrykt ønske fra pasienten om å bruke østrogen. Foreligger det kardiovaskulære risikofaktorer, økt risiko for tromboembolisk sykdom eller brystkreft, bør man avstå fra østrogenbehandling.

Hovedbudskap

- Osteoporotiske frakturer rammer en av to kvinner og en av fire menn over 50 år
- Kalsium og vitamin D er basis i all behandling av osteoporose
- Vi har i dag behandlingsalternativer som er godt dokumentert med henblikk på reduksjon både av vertebrale og ikke-vertebrale frakturer

Tabell 1 Andel av kvinner i Sverige med diagnosen osteoporose etter WHO's definisjon (3). Prosent

	Aldersgruppe (år)			
	50–59	60–69	70–79	80–89
Ved måling i lårhals (%)	7	22	31	36
Ved måling i ryggspytle (%)	13	36	43	33

Tabell 2 Antall personer som må behandles (numbers needed to treat; NNT) for å forebygge en vertebral og en ikke-vertebral fraktur over en toårsperiode (16)

Medikament	Vertebral fraktur	Ikke-vertebral fraktur
	NNT (95 % KI) over to år i en høyrisikopopulasjon (risiko ubehandlet 2,88 %)	NNT (95 % KI) over to år i en høyrisikopopulasjon (risiko ubehandlet 8,65 %)
Alendronat	72 (61–99)	24 (19–37)
Etidronat	94 (62–434)	Effekt ikke dokumentert
Risedronat	96 (75–151)	43 (30–89)
Raloxifen	99 (79–145)	Effekt ikke dokumentert

Tibolon

Tibolon er et syntetisk steroid med østrogene, gestagene og androgene effekter. Det synes å gi en tilsvarende økning i beintetthet som østrogen. Det foreligger ikke frakturdata. Effekten på hjerte- og karsykdom, venøs tromboembolisme og brystkreft er uavklart. Tibolon har noe mindre effekt på klimakterisk besvær enn østradiol. Det påvirker endometriet i liten grad og gir derfor lite blødning. Tibolon er et alternativ til østrogenbehandling i den forebyggende behandling av osteoporose (8).

Raloxifen

Raloxifen er en selektiv østrogenreseptor-modulator (SERM). Midlet tilhører samme gruppe som tamoxifen og utøver sin effekt via østrogenreseptorer. Raloxifen er i en stor randomisert studie vist å gi økt beintetthet og en reduksjon i risikoen for vertebrale frakturer på ca. 50 % (10), mens det ikke ble funnet noen reduksjon av lårhalsbrudd. Stoffet har ikke østrogeneffekt i endometrium og brystvev og synes å beskytte mot utvikling av østrogenreseptorpositiv brystkreft. De kardiovaskulære effekter er ikke klarlagt. Risikoen for venøse tromboembolier tilsvarende det man finner ved østrogenbehandling. Raloxifen er et alternativ i den forebyggende behandling av osteoporose og i behandlingen av etablert osteoporose (8, 9). Siden det kan øke klimakterisk besvær, er det lite aktuelt de første årene etter menopause.

Bisfosfonater

Bisfosfonater er syntetiske pyrofosfatanaloger som ikke metaboliseres, og som lagres i beinvevet over lang tid (11). Absorpsjonen fra tarm er svært lav, 1–10 %, og hvis midlene tas sammen med mat eller annet drikke enn vann, kan absorpsjonen bli tilnærmet null. Bisfosfonatene hemmer osteoklastaktivitet og induserer apoptose av osteoklasten

(12). Tre bisfosfonater er registrert for behandling av osteoporose i Norge: etidronat, alendronat og risedronat.

Etidronat ble først tatt i bruk, og studier antyder at dette midlet kan redusere risikoen for virvelbrudd hos pasienter med multiple kompresjonsfrakturer. Alendronat er i flere studier vist å redusere risikoen for vertebrale frakturer med ca. 50 % både hos postmenopausale kvinner med lav beintetthet uten fraktur og hos postmenopausale kvinner med etablert osteoporose (13). Det er også funnet å redusere risikoen for radius- og hoftefrakturer med ca. 50 % (13). Alendronat gir økt beintetthet hos menn med osteoporose og redusert risiko for vertebrale frakturer. Det er nylig registrert i Norge for bruk en gang ukentlig.

Risedronat er i to store studier vist å redusere risikoen for vertebrale frakturer med ca. 50 % hos kvinner med etablert osteoporose (14). I en stor studie hos eldre kvinner med osteoporose hvor lårhalsbrudd var det primære endepunkt, fant man at det reduserte risikoen for slike brudd med 40 % (15). Risedronat er nylig prøvd ut i en ukentlig dosering med gunstig resultat. Både alendronat og risedronat reduserer beintap indusert av kortikosteroider.

I de studiene som er gjennomført, var det ingen forskjell med henblikk på gastrointestinale bivirkninger mellom behandlings- og placebogrupperne. Imidlertid er gastrointestinale bivirkninger beskrevet i klinisk praksis, spesielt ved bruk av alendronat, og det er derfor viktig at pasienten er i stand til å følge instruksjonene for tablettinntak. Bisfosfonater er førstevalgsbehandlingen av etablert osteoporose hos både kvinner og menn (8, 9).

Antall personer som må behandles

Det er ikke gjort sammenliknende studier av de ulike bisfosfonater eller raloxifen med henblikk på bruddreduksjon. Imidlertid er

det gjort metaanalyser av ulike terapier som kan brukes som grunnlag for sammenlikning (16). Tabell 2 viser antall personer som må behandles (number needed to treat; NNT) for å forebygge vertebrale og ikke-vertebrale frakturer i en høyrisikopopulasjon (16).

Kombinasjonsbehandling

Flere studier viser at kombinasjonsbehandling med bisfosfonater og østrogen gir en større økning i beintetthet enn monoterapi. Additiv effekt på beintetthet er også funnet ved behandling med alendronat og raloxifen (17). Det foreligger imidlertid ikke frakturdata fra noen av disse studiene.

Interessekonflikt

Forfatterne har mottatt honorar for foredrag og reisetilskudd til kongresser fra Aventis, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Nycomed, Roche, Organon, Novartis og Pfizer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, 1994. Genève: WHO, 1994.
- Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Meyer HE, Stensvold I, Kristiansen IS et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 2001; 29: 413–8.
- Mätning av bentätthet. SBU-rapport 127. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 1995.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnard S et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
- Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbøl I. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2 year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 273–9.
- Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–33.
- Terapieforsøk: Behandling av osteoporose. Oslo: Statens legemiddelverk, 2001.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
- Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991; 42: 919–44.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1534–41.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies or postmenopausal osteoporosis. *Endo Rev* 2002; 23: 570–8.