

God effekt av behandling med bisfosfonater

Förutom östrogenbehandling har behandling med bisfosfonater visat sig ha god effekt mot osteoporos. I ett gemensamt möte mellan Statens legemiddelkontroll i Norge och det svenska Läkemedelsverket diskuterades den nya kunskap om osteoporos som framkommit under senare år. Rekommendationerna, som presenteras här i sammanfattning av främst de avsnitt som rör den farmakologiska behandlingen, är en produkt av diskussionerna vid detta möte. En fullständig version publiceras i Information från Läkemedelsverket nr 1/97.

För att ett läkemedel ska vara indicerat vid behandling av osteoporos ska det ha visat förebyggande effekt mot fraktur. Ökning av benmineraltäteten ska också vara dokumenterad och benet ska ha normal histologi. Prekliniska studier ska innehålla data avseende histologi och bioelastiska egenskaper.

De specifika läkemedel som används vid osteoporos kan delas in i resorptionshämmande och formationsstimulerande medel. Till de första räknas östrogener, östrogenliknande substanser, bisfosfonater, kalcitonin och antagligen också hydroxylerade D-vitaminer. Till de sistnämnda räknas fluorider, parathormon och tillväxthormon. Effekten av anabola steroider är osäker: antagligen är de formationsstimulerande.

Kalcium och D-vitamin

Kalcium och D-vitamin räknas inte till de specifika osteoporosläkemedlen. Om dagsbehovet inte bedöms vara täckt, rekommenderas bastillskott för att förhindra bristtillstånd (förutom den specifika osteoporosbehandlingen) av kalcium 500–1 000 mg/dag, vitamin D 400–800 IE/dag (motsvarar 10–20 µg).

Om det basala kalciumbehovet inte är täckt leder detta till sekundär hyperparatyroidism, som bidrar till osteoporos hos gamla. Låga D-vitamnivåer ger minskad kalciumabsorption och osteomalaci. Kalciumabsorptionen och känsligheten för D-vitamin avtar med åldern. Det föreligger nedsatt kalciumabsorption vid behandling med kortikosteroider. Hos äldre har starkt varieran-

de D-vitamnivåer påvisats och bristtillstånd förekommer ofta. Studier av benvävnad från patienter med lårbenshalsfraktur ger misstanke om att osteomalaci inte är ovanlig.

Effekterna av extra tillskott, utöver basbehovet, på benmetabolismen är föga kända. Det har dock inte påvisats någon effekt på benvävnaden av extra kalciumtillskott eller D-vitaminskott den första tiden efter menopaus.

Hos gamla kvinnor (69–106 år) med ökad risk för lårbenshalsfraktur och osteomalaci har det i en stor ålders- och sjukhetsstudie visats att kalcium (1 200 mg) och D-vitamin (800 IE) som dagligt tillskott förebygger lårbenshalsfraktur och andra frakturer.

I rekommenderade doser har dessa preparat inga allvarliga biverkningar, men gastrointestinala besvär förekommer.

Östrogen

Östrogens egentliga verkningsmekanism är inte känd. Östrogenreceptorer finns på humana benceller. Efter menopaus normaliserar östrogensubstitution den ökade benomsättningen. Detta leder till minskad benförlust och ökning av benmineraltäteten utan att benvävnadens histologiska karakteristika förändras. En liten prospektiv kontrollerad studie har visat förebyggande effekt på kotfrakturer. Ett stort antal olika epidemiologiska studier har entydigt visat en reduktion i incidensen av radius- och lårbenshalsfrakturer. Hos kvinnor som står på långtidsbehandling med östrogen minskar risken för fraktur med ungefär 50 procent.

Rekommenderade doser av konjugerade östrogener är 0,625 mg/dygn, peroralt östradiol 2 mg/dygn och transdermalt östradiol 50–100 µg/dygn. Vid behandling av äldre kvinnor är det möjligt att lägre doser kan ha gynnsam effekt, men säker dokumentation saknas.

Östradiol har i vanliga doser ingen dokumenterad effekt på benmetabolismen. Hos yngre kvinnor med amenorré kan vanliga lågdoserade p-piller sannolikt skydda mot benförlust, men erfarenheterna är sparsamma.

Förutom de positiva effekterna på benmetabolism har östrogenbehandling en dokumenterad positiv effekt vid klimakteriella symtom samt vid urogenital östrogenbrist. Vid långvarig östrogenbehandling bör långsiktiga nytta- och riskeffekter även vägas in. Risken för

ischemisk hjärt-kärlsjukdom har samstämmigt i epidemiologiska studier visats vara minskad. En viss ökning av risken för venös tromboembolism kan möjligen föreligga.

Enligt epidemiologiska studier finns det hållpunkter för att långtidsbehandling ger en något ökad risk för bröstcancer, dock ej för mortalitet i bröstcancer. För att förhindra hyperplasi och malign neoplasi i endometriet ska gestagen ges i tillägg till kvinnor som ej genomgått hysterektomi. Detta har ingen negativ effekt på benmetabolismen.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är syntetiska substanser som inte metaboliseras. De retineras i benvävnaden under mycket lång tid (år). Absorptionen är låg (ca 1 procent) och påverkas i hög grad av samtidigt dryck- och födointag. Det är viktigt att läkemedlen tas enligt bruksanvisning, inte samtidigt med föda eller kalciumtillskott.

Den viktigaste effekten av bisfosfonaterna är att de hämmar den osteoklastmedierade benresorptionen. Histologiska undersökningar av ben från patienter som deltagit i studierna med etidronat och alendronat visar normal benvävnad.

Positiv effekt på frakturfrekvensen finns bara visad för etidronat och alen-

I mötet den 23–24 oktober 1996 om behandling av osteoporos deltog:

Sylvi Aanderud, Bergen; Björn Beermann, Uppsala; Jan Bjørnson, Oslo; Jens Bollerslev, Oslo; Christina Brandt, Uppsala; Jan Falch, Oslo; Alice Oftedal, Oslo; Johan Halse, Oslo; Fridtjof Jerve, Oslo; Olof Johnell, Malmö; Ivar Sønbo Kristiansen, Oslo; Jeanette Magnus, Tromsø; Dan Mellström, Göteborg; Haakon E Meyer, Oslo; Leif Mosekilde, Århus; Tord Naessén, Uppsala; Kerstin Nilsson, Örebro; Lars Nordsletten, Oslo; Mats Palmér, Örebro; Dagmar Platon, Tranby; Heidi Reimmel, Oslo; Liv H Rygh, Oslo; Nils Otto Skribeland, Oslo; Mart Ann Stamsø, Oslo; Christian Svensson, Ljungby; Babill Stray-Pedersen, Oslo; Unni Syversen, Trondheim; Maria Sääf, Stockholm; Ingrid Trolin, Uppsala; Arne Victor, Uppsala; Odd Winge, Stord; Atle Wærsted, Oslo; Qun-Ying Yue, Uppsala.

Behandling av osteoporos

- Rekommendationen omfattar
- postmenopausal osteoporos
 - senil osteoporos
 - steroidinducerad osteoporos
 - osteoporos hos män

Behandling av kvinnor

Basbehandling av alla med osteoporos samt dem som har risk för att utveckla sekundär osteoporos: D-vitamin 400–800 enheter/dygn, samt kalcium 500–1 000 mg/dygn.

Patientgrupp	Förstahandsbehandling (förutom D-vitamin och kalcium)	Andrahandsbehandling	Kommentar
Postmenopausal osteoporos	Östrogener		Tilläggsindikationer/kontraindikationer och patientens val får avgöra.
Manifest osteoporos, ålder upp till ca 70 år	Östrogener	Bisfosfonater	Tilläggsindikationer/kontraindikationer och patientens val får avgöra.
Manifest osteoporos, ålder över ca 70 år	Bisfosfonater	Östrogener	Tilläggsindikationer/kontraindikationer och patientens val får avgöra.
Manifest osteoporos hos de biologiskt sett allra äldsta	Enbart bastillskott med D-vitaminer och kalcium		Höftskydd ett alternativ vid institutionsvård och efter genomgången lårbenshalsfraktur.
Steroidinducerad osteoporos	Östrogener efter menopaus och vid påvisad steroidinducerad amenorré		Vid långvarig högdosbehandling eller påvisad osteoporos/fraktur kan det vara indicerat med bisfosfonater eller kalcitonin om östrogen inte är lämpligt.

Behandling av män

Behandlingsrekommendationerna baseras enbart på klinisk erfarenhet och extrapolering av data från studier på kvinnor. Det finns inte heller någon operationell kategorisering av osteoporos hos män.

Basbehandling av alla med osteoporos samt dem som har risk för att utveckla sekundär osteoporos: D-vitamin 400–800 enheter/dygn, samt kalcium 500–1 000 mg/dygn.

Patientgrupp	Förstahandsbehandling (förutom D-vitamin och kalcium)	Andrahandsbehandling	Kommentar
Manifest osteoporos vid hypogonadism	Testosteron	Bisfosfonater	Bisfosfonater vid kontraindikation för testosteron.
Manifest osteoporos, icke hypogonadism	Bisfosfonater		
Manifest osteoporos hos de biologiskt sett allra äldsta	Enbart bastillskott med D-vitaminer och kalcium		Höftskydd viktiga vid institutionsvård och efter genomgången lårbenshalsfraktur.
Steroidinducerad osteoporos	Testosteron vid påvisad gonadal suppression		Vid långvarig högdosbehandling och/eller påvisad osteoporos/fraktur kan det vara indicerat med bisfosfonater eller kalcitonin.

dronat. I några små studier har etidronat visat en positiv effekt på benmineraltätheten hos patienter som behandlas med steroider. Etidronat, som var den första bisfosfonaten som togs i bruk vid osteoporosbehandling, har i två mindre studier om två till tre års duration antytt en minskad risk för kotfrakturer hos patienter med manifest osteoporos.

Alendronats frakturprebyggande effekt har visats i två stora studier med cirka tre års duration. Mest data förelig-

ger för patienter med manifest osteoporos. I denna patientgrupp har det visats att risken för röntgenologiskt påvisade brott i ryggraden minskar med omkring 50 procent. I den ena studien fann man 28 procents reduktion av symtomgivande frakturer (varav kotfrakturer 55 procent, underarmsfrakturer 48 procent, lårbenshalsfrakturer 51 procent).

Den absoluta behandlingvinsten enligt frakturfrekvensen i amerikanska studier framgår av Tabell I.

Det saknas jämförande studier avseende frakturfrekvens mellan olika bisfosfonater samt mellan bisfosfonater och östrogener.

Etidronat ges cykliskt under två veckor var tredje månad, medan alendronat ges kontinuerligt.

Gastrointestinala biverkningar är inte ovanliga. Allvarliga esofagusbiverkningar har rapporterats för alendronat, varför patienten noggrant bör informeras om hur medlet ska intas. Om pa-

Tabell I. Behandlingsvinst enligt frakturfrekvens i amerikanska studier.

Frakturtyp	Antal kvinnor som måste behandlas i tre år för att en fraktur ska undvikas
Kotfraktur	14
Symtomgivande kotfraktur	37
Underarmsfraktur	48
Lårbenshalsfraktur	91
Någon symtomgivande fraktur	22

tienten inte klarar att följa ordinationen bör preparatet sättas ut.

Långtidseffekterna på benväven av bisfosfonaterna är föga kända. Man bör därför vara återhållsam vid användningen av dessa medel, särskilt hos yngre personer.

Patienter som får bisfosfonater bör få D-vitamin- och kalciumtillskott.

Kalcitonin

Kalcitonin är en specifik osteoklasthämmare, men är inte godkänt på indikationen osteoporos.

En rad mindre studier under ett till två år har visat en viss effekt på benmineraltäteten. Ett fåtal histologiska undersökningar på kalcitoninbehandlade patienter har inte visat patologiska förändringar. I några studier har det visats att kalcitonin under behandling med steroider har positiv effekt på benmineraltäteten. Data avseende fraktureffekt är bristfälliga. Kalcitonin ger inga allvarliga biverkningar. Symtom som kortvarigt illamående, rodnad och eventuell nasal irritation är vanliga.

Medlet förefaller ha en analgetisk effekt, men betydelsen av denna är omdiskuterad.

Fluorider

Fluorider är potenta stimulerare av osteoblastaktiviteten och ger en kraftig ökning av benmineraltäteten. Ett stort antal studier visar abnorm histologi vid långtidsbehandling med fluorider. Det är inte omöjligt att detta kan vara en doseringsfråga, eftersom en nyligen publicerad studie inte visar tecken till mineraliseringsdefekt under loppet av tre års behandling.

Den sistnämnda studien visade en minskning i risken för kotfrakturer, medan studier med andra doseringsregimer har visat oförändrad, eller till och med ökad, förekomst av frakturer.

Det råder fortsatt oklarhet om fluoriernas plats i behandlingen av osteoporos och hur de eventuellt ska doseras.

Anabola steroider

Anabola steroider är registrerade för behandling av osteoporos, men frakturdata saknas. En mindre studie visar effekt på benmineraltäteten.

Aktiva vitamin D-metaboliter

Dokumentationen av frakturbyggande effekter är omdiskuterad. En öppen studie kan indikera en viss sådan effekt. Data över effekter på bentätheten är motstridande. Det föreligger risk för hyperkalcemi vid användning av aktivt vitamin D.

Andra läkemedel

Kliniska studier med parathormon, tillväxthormon, östrogenliknande substanser (selektiva östrogenreceptormodifierare, tibolon och antiöstrogener) pågår. Dokumentation avseende frakturbyggande effekt saknas.

Läkemedelsval

Val mellan östrogener och bisfosfonater till kvinnor. Östrogener är normalt förstahandsval för den yngre delen av den postmenopausala populationen. Ju äldre en patient är, desto mer talar för val av bisfosfonater framför östrogen. Till de biologiskt sett allra äldsta kan det vara aktuellt att ge enbart D-vitamin och kalcium.

Val av bisfosfonat. För närvarande står valet mellan etidronat och alendronat. Det föreligger inga direkta jämförande studier mellan dessa två läkemedel. För alendronat talar mer solid dokumentation avseende antifraktureffekt. Det föreligger skillnad i biverkningsprofilen.

Kombination av östrogener och bisfosfonater. Det saknas tillräcklig dokumentation avseende eventuell additiv effekt.

Övriga typer av osteoporosläkemedel. Dokumentationen är alltför begränsad för att rutinmässigt bruk av dessa medel ska kunna rekommenderas.

Farmakologisk intervention

Inför ställningstagande till intervention bör man ta hänsyn till patientens hela riskprofil. En benmassa under »osteoporosgränsen» vid frånvaro av andra riskfaktorer är i regel inte nog för att intervenser med specifika läkemedel. På grund av begränsad erfarenhet avseende både bentäthetsmätning och osteoporosbehandling bör behandlingen i första hand koncentreras till högriskgrupper, för att eventuellt sedan utvidgas till andra grupper. •

Akarbos kan ge leverbiverkningar

Av tolv rapporter om biverkningar av akarbos (Glucobay) rörde två fall leverpåverkan, en mer sällsynt skada som diskuteras närmare i Information från Läkemedelsverket 6:96.

Glucobay godkändes i juni 1994 på indikationen icke-insulinberoende diabetes mellitus där enbart kostbehandling ej medför tillfredsställande effekt. Dess effekt fås genom hämning av alfa-glukosidaser i tunntarmsmukosan, vilka ansvarar för den slutliga nedbrytningen av icke-absorberbara polysackarider till absorberbara monosackarider. Den minskade nedbrytningen leder till minskat upptag av glukos.

Glucobay absorberas i liten omfattning, medan absorptionen av dess nedbrytningsprodukter tycks vara mer omfattande. Dosen anpassas individuellt efter blodsockersvaret. En normal underhållsdos, enligt Fass, är 100 mg \times 3.

Försäljningen till och med andra kvartalet 1996 motsvarar en förskrivning som räcker till behandling av 2 000 patienter under ett år (personår).

Tolv rapporter om biverkningar har inkommit. För nio av 14 biverkningar i dessa rapporter är samband med Glucobay misstänkt (fem flatulens/buksmärta/diarré, två leverbiverkningar, ett exantem och en parestesi). Eftersom gastrointestinala biverkningar är välkända beskrivs bara leverbiverkningarna.

Fallbeskrivning

I de två rapporterade fallen med leverbiverkning observerades en reversibel ökning av transaminaser. Här beskrivs ett fall. Den andra patienten hade endast en lätt transaminasstegring.

Patienten var en 51-årig kvinna med diabetes mellitus och hypertoni som fick Glucophage bytt mot Glucobay. Efter åtta månader noterades en ökning av ALAT till 6 och av ASAT till 2,1. Glucobay (300 mg/dag) sattes ut, och patienten fick återigen Glucophage. Transaminaserna hade normaliserats cirka en månad senare. Leverproven var normala såväl före insättningen som vid uppföljning sex månader efter utsättningen av Glucobay.

Kommentar

I Fass 1996 anges transaminasstegring som en sällsynt (< 1/1 000) biverkning.

Under kliniska prövningar med Glucobay observerades att ca 0,2 procent av patienterna hade transaminasstegring