

Anabol behandling af osteoporose

v/Lars Hyldstrup

Udvikling af knoglemineraltab og ultimativt osteoporose er konsekvensen af ubalance mellem knogleformation og –resorption. Denne proces kan derfor reverseres eller begrænses ved at reducere knogleresorption eller øge knogleformation. Førstnævnte har udmøntet sig i en række antiresorptive farmaka, men det har været vanskeligt at finde klinisk anvendelige kandidater med anabol effekt.

Baggrund

Historien bag udviklingen af parathyreoidea-hormon som anabol behandling mod osteoporose er lang og usædvanlig. Allerede i slutningen af 1920'erne beskrev Allbright at ekstrakt fra glandulae parathyreoideae fra dyr øgede knoglevævets styrke ved indsprøjtning på andre dyr.

Med udviklingen af gensplejsningsteknikker er der blevet muligt at fremstille humant parathyreoideahormon (PTH) eller dele heraf. Således udgør Teriparatid de første 34 aminosyrer af det humane PTH og er vist i en række dyremodeller at have den samme anabole effekt på knoglevæv som det intakte PTH.

Fase-3 studier med 1-34 PTH (Teriparatid, Forsteo®) påbegyndtes i 1997, men udviklingen blev brat stoppet knapt 2 år senere, da samtidige forsøg med rotter afslørede at stoffet medførte udvikling af osteogent sarcom i disse dyr. Alle humane forsøg blev prompte standset, mens en ekspertgruppe i FDA-regi vurderede forholdene. Konklusionen af de foreliggende samt supplerende forsøg med andre dyremodeller blev at der ikke var risiko for udvikling af osteogent sarkom ved human anvendelse af Teriparatid. På nuværende tidspunkt er mere end 300.000 mennesker behandlet med Teriparatid og der har været rapporteret 1 tilfælde af osteogent sarcom. Dette anses ikke at adskille sig fra det forventelige i baggrundsbefolkningen.

Resultaterne af det afbrudte fase-3 studie viste sig at være så gode, at dette har dannet baggrund for den endelige godkendelse af behandlingen, til trods for at studiet blev

stoppet mere end 1 år før, det var planlagt. Dette studie (fracture prevention trial = FPT) (1) har vist sig helt centralt for myndighedernes godkendelse af behandlingen.

Siden er også 1-84 PTH (Preotact®) udviklet og er på baggrund af et fase-3 studie (2) godkendt i Europa, men på nuværende tidspunkt ikke i USA.

Virkningsmekanismer

Intermitterende administration af PTH virker anabolt på knoglevæv, mens kontinuerlig forhøjet PTH, som ved primær hyperparathyroidisme, fører til en katabol tilstand med udvikling af osteoporose.

PTH bindes via sin N-terminale del til PTH-PTHrP receptoren. Effekten er enten direkte via osteoblast cellelinjen eller indirekte via bl.a. stimulation af IGF-1 og hæmning af sclerostin gennem nedregulering af SOST genet (3). Den fuldstændige forståelse af PTH's anabole effekt er endnu ikke nået, men hæmningen af sclerostin samt stimulation af IGF-1 er formentlig centrale mekanismer. Forskellen i effekt som følge af kontinuerlig forhøjelse eller intermitterende administration formodes at bero på forskellig genaktivering i de to situationer.

Prækliniske studier

De prækliniske studier har været anvendt til bl.a. at vurdere effekten på knoglernes mikroarkitektur og brudstyrke. Det er påvist at behandling med såvel Teriparatid som 1-84 PTH har en udtalt anabol effekt på knoglevæv, med øgning af tætheden af det trabekulære netværk samt øgning af den biomekaniske styrke af knoglerne(4),(5). Dette er påvist hos rotter, kaniner, hunde og aber. Der har også kunnet påvises effekt på kortikalt knoglevæv, hvor brudstyrken dog øges i mindre grad end i det trabekulære knoglevæv.

De prækliniske studier har vist, at virkningsmekanismen for Teriparatid er fundamental forskellig fra de antiresorptive stoffer, som f.eks. bisfosfonater og Raloxifen. Ved behandling med disse ses en suppression af først knogleresorption og senere også knogleformationen, resulterende i nedsat knogleomsætning. Ved behandling med Teriparatid eller 1-84-PTH ses umiddelbart en stigning i knogleformation og efterfølgende også en stigning i knogleresorption. Knogleomsætningen er øget med en positiv nettobalance. Dette er baggrunden for at der ses en hurtigere og længerevarende stigning i knoglemineralindhold i forhold til behandling med f.eks. et bisfosfonat.

Kliniske erfaringer med Teriparatid

Det afgørende studie for godkendelse af Teriparatid (FPT-studiet) (1), blev gennemført som en randomiseret og placebo-kontrolleret undersøgelse af 1657 postmenopausale kvinder med osteoporose med mindst 1 moderat eller 2 lette rygsammenfald samt lavt knoglemineralindhold. Deltagerne blev randomiseret til 2 aktive behandlingsgrupper (20µg/dag eller 40µg/dag) eller placebo. Alle deltagere fik endvidere 1000 mg calcium og 10-30 µg vitamin-D per dag.

Da det alene er Teriparatid 20µg/dg, som siden er markedsført, er det kun disse resultater, som omtales.

Ovennævnte studie har vist at Teriparatid (i kombination med calcium og vitamin-D) målt med biokemiske knoglemarkører øgede knogleformation med 100% i løbet af en måned, og at knogleresorption steg langsommere. Knoglemineralindhold i columna steg med 10%, og i hoften med 2.5% i løbet af 18 måneder. Behandlingen nedsatte risiko for nye rygsammenfald med 65%, i forhold til den gruppe, som alene fik calcium og vitamin-D. Risiko for moderate eller svære rygsammenfald reduceredes med 90%. Den absolutte risikoreduktion var 4-9 %. Ligeledes reduceredes antallet af non-vertebrale frakturer (53%), men der kunne ikke påvises isoleret reduktion af risiko for hoftefraktur.

Det blev påvist i samme studie, at de aktivt behandlede kvinder havde signifikant færre rygsmerter end placebogruppen.

Kliniske erfaringer med 1-84 PTH

Parallelt til godkendelsen af Teriparatid er 1-84 PTH i Europa blevet godkendt på baggrund af TOP-studiet (2). I dette studie anvendtes en daglig subkutan dosis på 100 µg, således en 5 gange større dosis end Teriparatid, hvilket til dels er forklaret af det større molekyle. Der indgik 2532 postmenopausale kvinder, som samtidig fik 700 mg calcium og 400 IU D-vitamin dagligt.

Deltagerne i dette studie havde en gennemsnitsalder på 64,5 år og kun 19 % havde en prævalent vertebral fraktur. Kun 67 % gennemførte studiet, der var dog lige mange drop outs i den aktive gruppe og placebo gruppen. 7.1 % af deltagerne havde hypercalcæmi ved inklusionen (total-calcium mellem 2,55 - 2,66 mmol/L).

Risiko for ny vertebral fraktur blev reduceret med 61 %, absolut risikoreduktion 1,4 – 4,7 %.

Den absolutte risikoreduktion i henholdsvis FPT og TOP lader sig dog ikke sammenligne, da aldersgrupperne og forekomsten af vertebral frakturer ved baseline er forskellig.

Kan anabol behandling anvendes til mænd?

Osteoporose blandt mænd er ikke sjælden og livstidsrisiko for osteoporotiske frakturer hos mænd er over 10 %. Hidtil har den eneste godkendte behandlingsmulighed for mandlig osteoporose været bisfosfonat. Derfor er der store behandlingsmæssige problemer, hvis en given patient ikke tåler bisfosfonat.

Dette forhold er ændret med introduktionen af Teriparatid, som også kan anvendes til mænd. Der er gennemført randomiserede og placebokontrollerede forsøg, som viser at der hos mænd ses samme stigning i knogleomsætningen og samme stigning i knoglemineralindhold, som hos kvinder (6). Da forsøgene med mænd imidlertid kun inkluderede 1/3 af de patienter, som deltog i FPT-studiet (1), fordi deltagerne havde en lavere gennemsnitsalder, og som følge af at dette studie blev standset allerede efter 12 måneder, er de påviste frakturreduktioner ikke signifikante. De synes dog at være samme størrelsesorden, som det er fundet for kvinder. Der er således gode indicier for at mænd vil have samme effekt af behandlingen som kvinder, og dette er også baggrunden for at der kan opnås tilskud til behandling af mænd på stort set samme grundlag, som det gælder for kvinder. Der foreligger ikke studier med 1-84 PTH, som har inkluderet mænd.

Kombination med anden behandling

De foreliggende undersøgelser tyder på, at den anabole effekt af Teriparatid og 1-84 PTH til dels modvirkes af alendronat, hvorfor denne kombination ikke er hensigtsmæssig (7),(8), især ikke hvad angår effekt på trabeculær knogle (8). Den samme hæmmende effekt ses hverken ved samtidig behandling med Teriparatid og Raloxifen(9) eller ved kombination med østrogen (10), men sidstnævnte observation må i dag betragtes som værende overvejende af historisk interesse, jf. at østrogen ikke længere anbefales som osteoporosebehandling.

Forskellen mellem at kombinere Teriparatid med hhv. alendronat og raloxifen er formentlig betinget af forskellig grad af antiresorptiv effekt. En specifik påvirkning af

osteoblaster og osteoclaster spiller muligvis en rolle, og det kan derfor ikke umiddelbart udledes om andre, mindre effektive bisfosfonater eller strontium ranelat ville kunne kombineres med Teriparatid eller 1-84 PTH. Indtil videre må det tilrådes at Teriparatid alene anvendes sammen med calcium og D-vitamin, og ikke kombineres med antiresorptive farmaka, måske bortset fra Raloxifen.

Antiresorptiv behandling – før

Planlægges det derfor at starte behandling med Teriparatid eller 1-84 PTH, vil det være hensigtsmæssigt at seponere en eventuel antiresorptiv behandling samtidig. Det diskuteres fortsat, om der er behov for at holde en behandlingspause mellem bisfosfonat og Teriparatid eller 1-84 PTH, men risiko for nye frakturer i denne periode er betydelig hos denne patientkategori (3) og gør en behandlingspause lidet attraktiv. Patienter, som har fået alendronat før Teriparatid, synes at nå samme BMD respons i columna efter 18 mdr., selv om effekten måske indsætter lidt langsommere.

Antiresorptiv behandling – efter

Anderledes klart er billedet, når det drejer sig om antiresorptiv behandling efter Teriparatid eller 1-84 PTH. Det er vist, at effekten af behandlingen fastholdes, såfremt der umiddelbart skiftes til bisfosfonat behandling, hvorimod en betragtelig del af effekten (målt på BMD) aftager indenfor det første år, hvis ikke der følges op med antiresorptiv behandling (11), (12), (13). For 1-84 PTH er dette også vist i kontrolleret design (13).

Kontraindikationer

Behandling med Teriparatid eller 1-84 PTH er kontraindiceret hos børn og unge med åbenstående epifyselinjer, ved præeksisterende hypercalcæmi, aktiv primær hyperparathyreoidisme, aktiv Paget's sygdom, tilstedeværelse af knoglemetastaser eller primære maligne lidelser afficerende skelettet samt hvis der har været anvendt strålebehandling mod skelettet. Det gælder også ved stærkt nedsat nyrefunktion eller forhøjet basisk fosfatase.

Bivirkninger

Hyppige bivirkninger er kvalme, palpitationer, svimmelhed, hovedpine og træthed. Disse kan i nogle tilfælde være betinget af hypercalcæmi. Generne er som regel lette og kræver sjældent seponering af behandlingen.

Sjældnere ses reaktioner på indstiksstedet, opkastning, dyspepsi, obstipation, diarré, smerter i ekstremiteter og knoglesmerter.

Depression er en sjælden, men potentiel alvorlig bivirkning.

Hypercalcæmi er en almindelig bivirkning ved behandling med Teriparatid og 1-84 PTH. For Teriparatid (20 µg) er der fundet hypercalcæmi (total calcium mellem 2,60 og 2,80 mmol/L) hos 10,5% og > 2,80 mmol/L hos 0,5%. Hypercalcæmi manifesterede sig som regel inden for de første 6 måneder (1).

For 1-84 PTH er der i TOP-studiet fundet hypercalcæmi hos 28% mod 4,5% i placebogruppen (2). I PaTH studiet fandtes hypercalcæmi hos 12% (8). Forklaringen herpå er formentlig at patienter med let hypercalcæmi ikke blev ekskluderet i TOP-studiet.

Risikofaktorer for udvikling af hypercalcæmi under behandling med 1-84 PTH er fundet at være s-calcium med fordobling af risiko for hypercalcæmi ved en difference i baseline s-calcium på 0,13 mmol/L. Alder, BMI, BMD niveau, creatinin clearance og biokemiske markører for knogleomsætning udsiger ikke risiko for udvikling af hypercalcæmi (14).

Både det initiale studie med Teriparatid (1) og PaTH studiet (14) anvendte algoritmer bestående i seponering af calcium behandling og halvering af Teriparatid / 1-84 PTH dosis ved hypercalcæmi.

Praktisk håndtering af behandlingen

Ansøgning om tilskud til anabol behandling er begrænset til speciallæger i endokrinologi, reumatologi, geriatri og intern medicin. Derfor startes behandlingen som regel i hospitalsambulatorium eller speciallægeklinik.

Initiering og kontrol af anabol behandling er mere tidskrævende end antiresorptive behandlinger, indebærer større behov for instruktion af patient (og eventuel hjælper) og medfører større kontrolbehov for at sikre korrekt anvendelse af behandlingen og

håndtering af eventuelle hypercalcæmi problemer. En tværfaglig instruktion med indsats af f.eks. sygeplejerske anvendes de fleste steder.

Hvis patienten allerede er i behandling med bisfosfonat kan det være hensigtsmæssigt at seponere denne behandling med det samme, selv om der pga. tilskudsansøgning m.m. ofte går 4-6 uger før patienten reelt starter behandlingen.

Firmaerne har udviklet udmærket skriftligt og audiovisuelt materiale, som med fordel kan gives til patienten, så snart beslutning om behandling træffes.

Det anbefales normalt at patienterne ikke er D-vitamin deficiente, når behandlingen starter, men en nylig undersøgelse viser dog at effekten af Teriparatid på frakturrisiko er uafhængig af baseline 25-OH-vitamin D, såfremt s-PTH er normalt (15).

Tilskudsregler (6. juli 2006)

Ansøgningen om enkelttilskud til lægemidlerne Forsteo og Preotact til osteoporoseforebyggelse og -behandling vil normalt kunne imødekommes, hvis patienten opfylder mindst ét af følgende kriterier:

- postmenopausale kvinder eller mænd over 40 år hvor BMD-måling på ryg og/eller hofte har vist T-score < - 3 samt mindst én lavenergifraktur (dvs. fraktur opstået ved dagligdags aktiviteter eller fald på samme niveau) i ryggen, der ikke er ældre end 3 år
- postmenopausale kvinder eller mænd over 40 år med to eller flere lavenergifrakturer i ryggen, der ikke er ældre end 3 år.

En fraktur i columna defineres som følger:

1. mindskning af anterior hvirvelhøjde > 25% i forhold til posterior højde eller
2. mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde > 25% i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.

De vejledende kriterier for Forsteo og Preotact er udarbejdet i samråd med Medicintilskudsnævnet, Dansk Selskab for Knoglemedicin samt andre førende osteoporoseeksperter.

Langtidseffekter

Anabol behandling er i Europa begrænset til 18 måneder og langtidsresultater vil derfor være den kombinerede effekt af anabol behandling og efterfølgende antiresorptiv

behandling. I en opfølgning på FPT-studiet er det påvist under en efterfølgende 18 måneders observationsperiode, at risiko for vertebral fraktur i opfølgingsperioden er signifikant lavere for de tidligere Teriparatide behandlede, mens der ikke kunne påvises frakturbesparende effekt af den efterfølgende antiresorptive behandling, trods en klar effekt på BMD (11). Dette ændret dog ikke ved opfattelsen af at efterfølgende antiresorptiv behandling er hensigtsmæssig.

Anvendelse ved glucocorticoid induceret osteoporose

Der foreligger enkelte arbejder, som har vurderet patienter med steroid induceret osteoporose. Det er her påvist at patienter i østrogenbehandling, som får adderet Teriparatid til hormonbehandlingen opnår en stigning på over 33% i volumetrisk BMD i ryg og knapt 10 % i hofte (16). Et nyt studie har sammenlignet effekten af Teriparatid og alendronat ved steroid induceret osteoporose, overvejende i en population af reumatologiske patienter. Der findes markant bedre BMD respons i Teriparatid gruppen, samt færre vertebral frakturer (0.6% vs. 6.1%, P=0.004) (17).

Dansk Database for PTH behandling

I regi af Dansk Knoglemedicinsk Selskab er der oprettet en database for PTH behandling med det formål at erhverve danske erfaringer med anabol behandling. Der er til databasen indrapporteret ca 1/3 af samtlige patienter i Danmark. En større indrapporteringsfrekvens ville være ønskværdig og interesserede kan rette henvendelse til Osteoporoseenheden på Hvidovre Hospital (sekretær Susanne Bergerud, 3632 2290), som administrerer databasen.

Reference List

- (1) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 May 10;344(19):1434-41.
- (2) Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. 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* 2007 Mar 6;146(5):326-39.
- (3) Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 Aug 30;357(9):905-16.
- (4) Chen P, Jerome CP, Burr DB, Turner CH, Ma YL, Rana A, et al. Interrelationships between bone microarchitecture and strength in ovariectomized monkeys treated with teriparatide. *J Bone Miner Res* 2007 Jun;22(6):841-8.
- (5) Fox J, Miller MA, Newman MK, Recker RR, Turner CH, Smith SY. Effects of daily treatment with parathyroid hormone 1-84 for 16 months on density, architecture and biomechanical properties of cortical bone in adult ovariectomized rhesus monkeys. *Bone* 2007 Sep;41(3):321-30.
- (6) Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003 Jan;18(1):9-17.
- (7) Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 Sep 25;349(13):1216-26.
- (8) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003 Sep 25;349(13):1207-15.
- (9) Deal C, Omizo M, Schwartz EN, Eriksen EF, Cantor P, Wang J, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005 Nov;20(11):1905-11.
- (10) Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997 Aug 23;350(9077):550-5.

- (11) Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004 Oct 11;164(18):2024-30.
- (12) Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004 Dec;15(12):992-7.
- (13) Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005 Aug 11;353(6):555-65.
- (14) Antoniucci DM, Sellmeyer DE, Bilezikian JP, Palermo L, Ensrud KE, Greenspan SL, et al. Elevations in serum and urinary calcium with parathyroid hormone (1-84) with and without alendronate for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Mar;92(3):942-7.
- (15) Wronski-Hughes B, Chen P, Krege JH. Response to Teriparatide in Patients with Baseline 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency or Sufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Oct 2.
- (16) Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998 Oct 15;102(8):1627-33.
- (17) Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2028-39.