

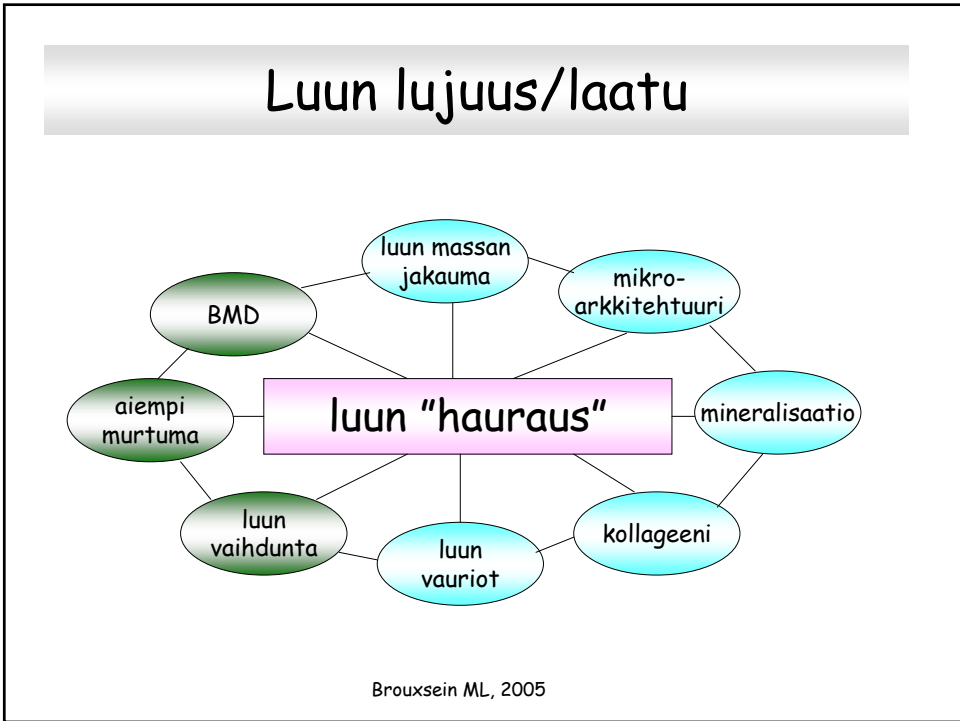
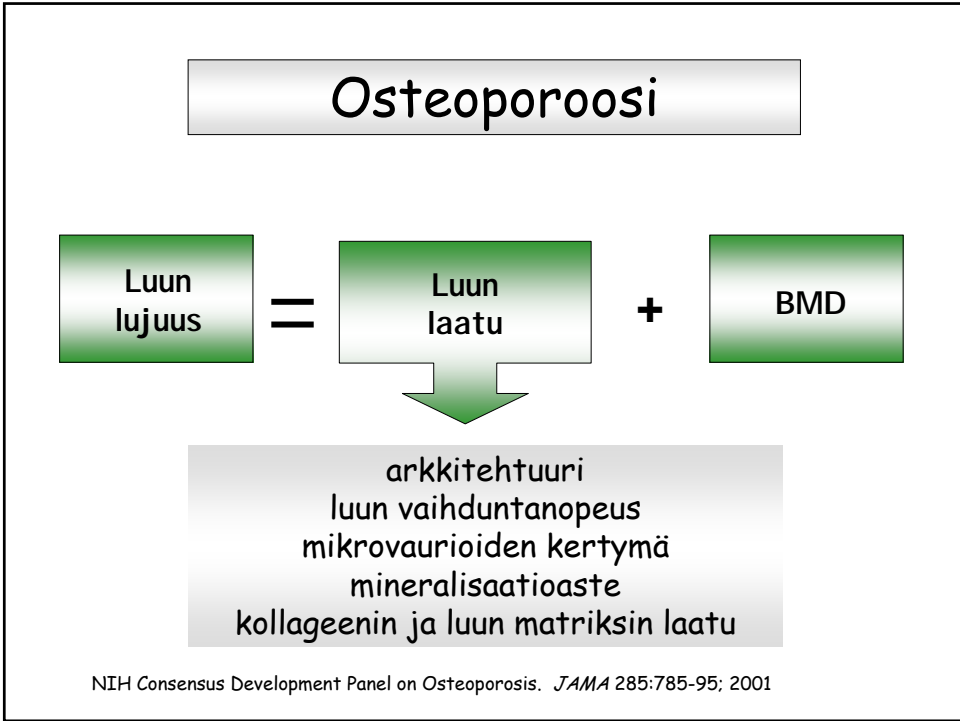
Osteoporoosin ehkäisy ja hoito

Pasi Salmela
OYS/sisätautien klinikka
Oulu 30.1.2009

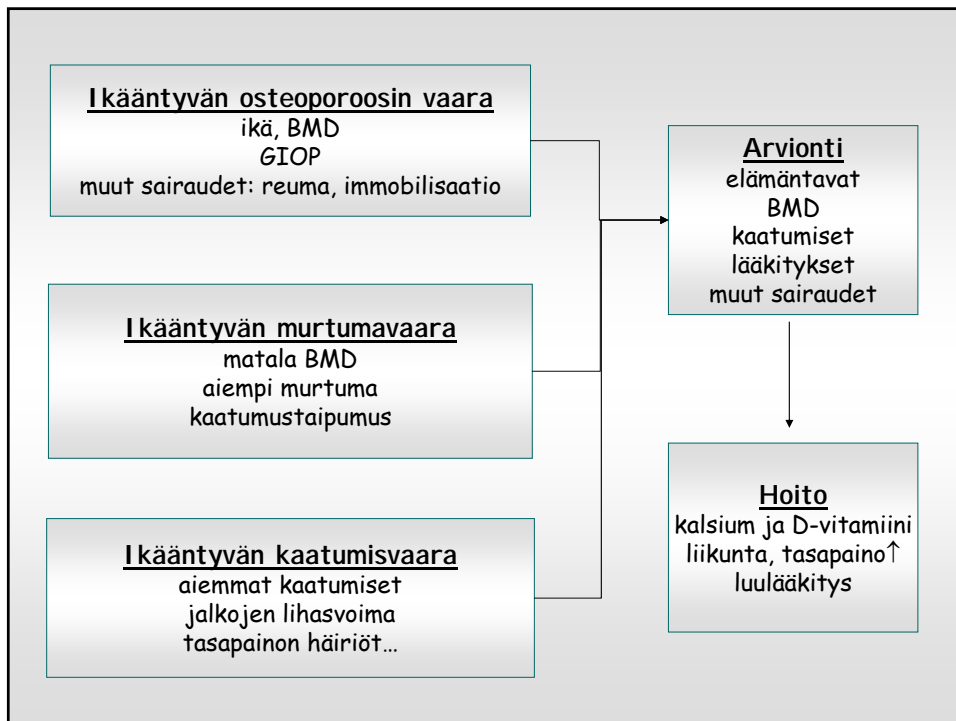
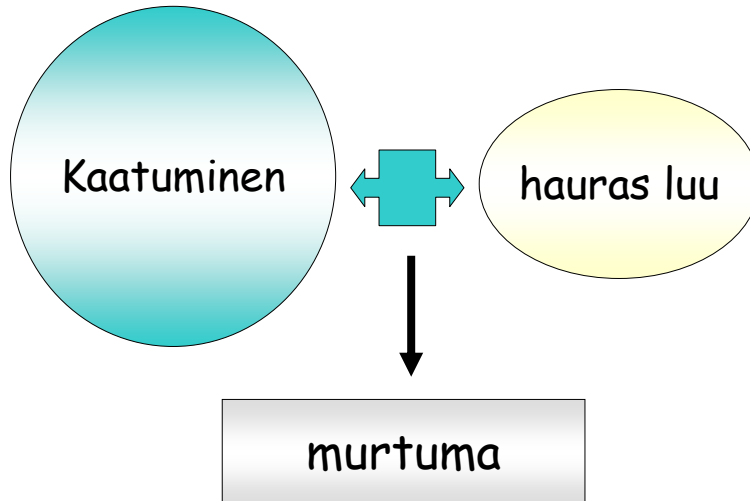
Mitä osteoporoosilla tarkoitetaan?

- osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease ...
- with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture

Consensus Development Conference, 1993



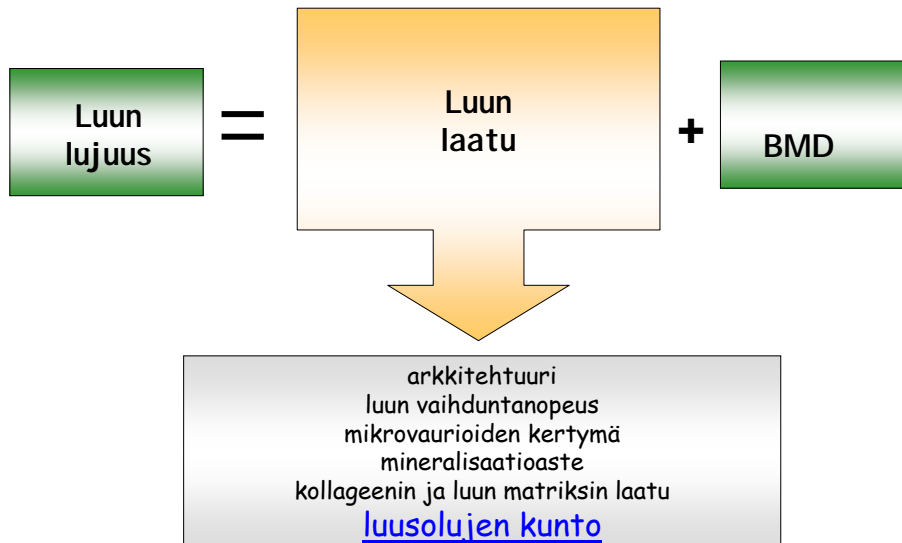
Osteoporoottinen murtuma



Osteoporoosin ehkäisy

- riittävä kalsiumin saanti
- riittävä D-vitamiinin saanti
- tupakoinnin välttäminen
- alkoholin liikkakäytön välttäminen
- liikunta
- estrogeeni
- luun suojaus glukokortikoidihoidon aikana!

Glukokortikoidien indusoima osteoporoosi



GIOP:n ehkäisy ja hoito

- steroidin mahdollisimman alhainen annos ja lyhyt GK-hoidon kesto
- luustoa ja lihaksia kuormittava liikunta
- kalsium (1000- 1500 mg) ja D-vitamiini (800 ky)
- hypogonadismin hoito
 - premenopausaalisella naisella turvataan normaali kk-kierto (tarvittaessa E-pillerit)
 - oireellisella hypogonaadisella miehellä testosteronihoito
- luulääke

Osteoporoosin hoito

- hoidon tavoitteena on estää luunmurtumia
- hoidon tulisi olla kustannusvaikuttavaa
 - suhteellisen lyhyellä, muutamien vuosien hoidolla voidaan estää luunmurtumia
 - lääkehoito kohdistetaan suuren riskin ihmisiin ja iäkkäisiin

Osteoporoosin hoito

- elämäntapaohjeet
 - lihaskunto, liikunta, lääkitykset, tupakointi ...
 - luuston kuormittaminen ja kaatumisten ehkäisy
- tukihoito:
 - kalsiumia 1200 mg/vrk
 - D-vitamiinia 800 KY/vrk
- varsinaiset luuläkkeet

Hoidon aloituksen ongelmat

- Milloin hoito luuläkkeillä on selvästi aiheellista?
- Minkä lääkkeen valitsen?
- Miten kauan hoidon tulee jatkua?

Kustannusvaikuttava hoito - WHO:n asiantuntijaryhmä*

- postmenopausaalinen yli 70v nainen
- aiempi osteoporoottinen nikamamurtuma
- T-score < -2.5
 - "hoitosuositukset: 2/3:sta!"

* Kanis JA et al, 2004

Kliininen murtumavaaran arvio

- hoidon aloitus perustuu kliiniseen murtumavaaran arvioon
- FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool
 - www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm
 - 10 seuraavan vuoden murtumavaara

Seuraavien 10-vuoden murtumavaara

■ FRAX-riskilaskuri

- ikä
- sukupuoli
- pituus/paino/BMI
- aiempi murtuma
- vanhempien lonkkamurtuma
- nykyinen tupakointi
- glukokortikoidihoito
- nivelreuma
- sekundaarinen osteoporoosi
- alkoholia > 3U/vrk
- reisiluun kaulan BMD (T-score)

- potilaan tulee olla aiemmin hoitamaton
- käytä UK-referenssiä
- **10-seuraavan vuoden murtumavaara**
 - ilman BMD:a
 - BMD:n kanssa
- **validointi Suomeen vielä puuttuu**

Country : **UK** Name / ID : About the risk factors ⓘ

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
T-score

BMI 23.4
The ten year probability of fracture (%)

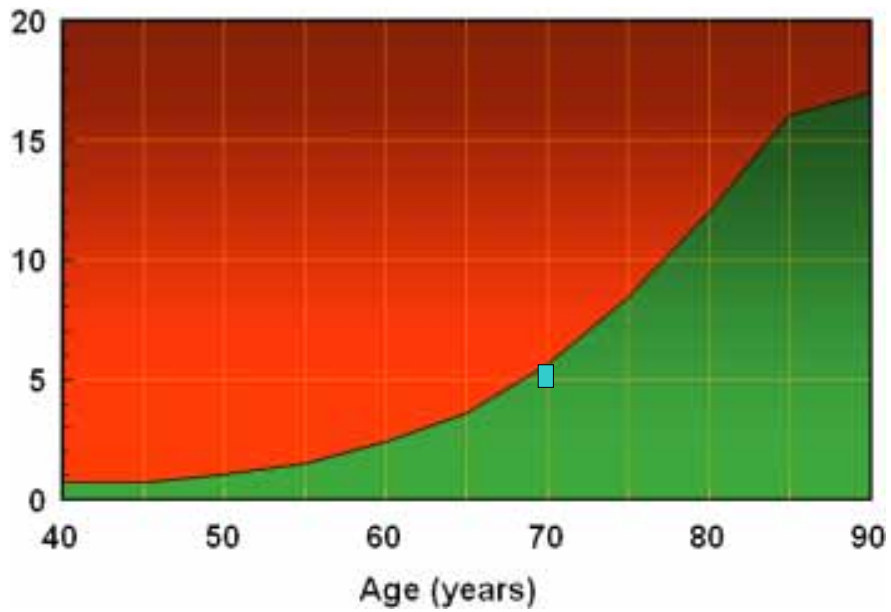
with BMD

■ Major osteoporotic	21
■ Hip fracture	5.7

Seuraavan 10-vuoden merkittävän osteoporoottisen murtuman vaara



Seuraavien 10-vuoden lonkkamurtumavaara



Mikä luulääke?

- hoitosuositukset:
 - kliiniset tutkimukset + meta-analyysit
- valmisteiden välillä vähän head-to head vertailua murtumatehon suhteen
- potilaskohorttien seurantatutkimuksia
 - erot lääkkeiden kesken vähäisempiä kuin lääketutkimuksissa

Selkärangan osteoporoosin hoito, lääkkeet, jotka ovat estäneet kliinisiä nikamanmurtumia tai radiologisia nikaman madaltumia

- | | |
|--|---|
| ■ alendronaatti, 70 mg/viikko (A) | ■ ibandronaatti, 150 mg/kk (B) |
| ■ risedronaatti, 35 mg/viikko (A) | ■ kalsitoniini, 200 IU (B) |
| ■ estrogeenit (per os tai ihon kautta) (A) | ■ teriparatidi, 20 µg/vrk/18kk (B) |
| ■ raloksifeeni, 60 mg/vrk (A) | ■ PTH (B) |
| ■ strontium ranelaatti, 2gr/vrk (A) | ■ etidronaatti, 400 mg/vrk/14pv/3kk-sykli (B) |
| ■ tsoledronihappo (A) | |

Reisiluun osteoporoosin hoito, lääkkeet, jotka ovat estäneet selkärangan ulkopuolisia murtumia, erityisesti reisiluun kaulan yläosan murtumia

- alendronaatti, 70 mg/vrk/viikko (A)
- risedronaatti, 35 mg/vrk/viikko (A)
- estrogeenit (per os tai ihon kautta) (A)
- strontium ranelaatti, 2gr/vrk (A)
- teriparatidi (B)
- tsoledronihappo (A)

Ensisijainen luulääke v 2008?

- luun liiallisen resorption estäminen
 - tällä hetkellä bisfosfonaatit ovat tehokkaimpia resorption estäjiä
- toissijaisesti uuden luun tuotannon lisääminen

Hoidon valinta

- peruslääkkeet:
 - alendronaatti kerran viikossa
 - risedronaatti kerran viikossa
 - per os ibandronaatti kerran kuussa (?)
- jos oraalinen bisfosfonaatti ei sovi
 - IV tsoledronihappo kerran vuodessa
 - strontium ranelaatti
 - IV ibandronaatti 3kk välein
- jos komplianssiongelmia
 - IV tsoledronihappo

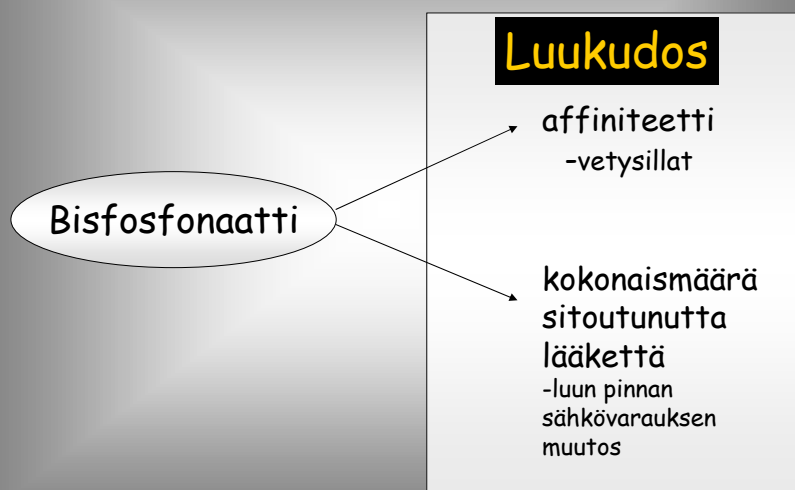
Mitä luussa tapahtuu?

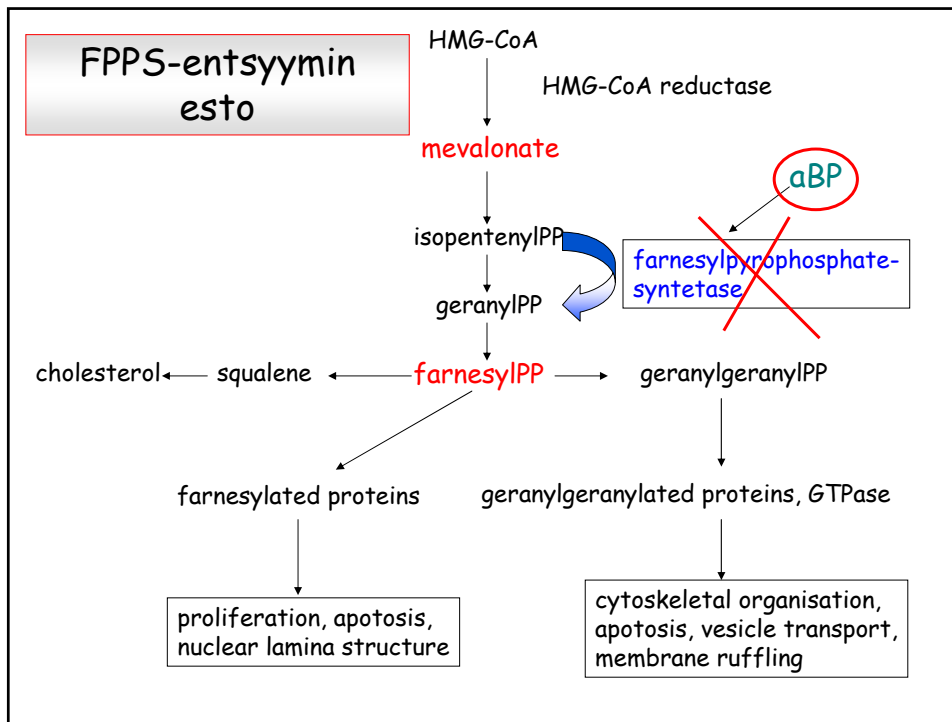
- vanhan luun hajoaminen estyy
 - luun resorptio estäjiä
 - antikatabolisia luulääkkeitä
- myöhemmin myös uuden luun tuotanto vähenee, koska resorptio ja uuden luun muodostus kytköksissä toisiinsa
 - luun vaihdunta vähenee

Miten bisfosfonaatit toimivat?

- suuri affiniteetti luun mineraaliin saa aikaiseksi korkeita pitoisuuksia luukudoksessa
- luussa vaikutus perustuu osteoklastien toiminnan jarruttamiseen
- "paikallisesti vaikuttavia täsmälääkkeitä"

Biofysikaaliset tekijät luukudoksessa





Lääkkeen tehokkuus in vivo

- resorption estyminen riippuu:
 - lääkkeen affiniteetti ja sitoutumiskapasiteetti luuhun
 - FPPS-entsyymin esto
- muut luusoluvaikutukset?
 - osteosyyttien elinkelpoisuus?

Keskustelu bisfosfonaattihoidon pituudesta

- voiko pitkäaikainen hoito johtaa haittoihin?
- voidaanko tietyn mittaisen hoidon jälkeen lääkitys lopettaa ilman, että murtumavaara uudelleen kasvaa?

Luun vaihdunta

- luuta uusitaan 10% vuosittain
- vanhaa luuta poistetaan (osteoklasti) ja tilalle tuotetaan uutta luuta (osteoblasti)
- tarkkaan säädelty tapahtumasarja, vaihduntasyklin kesto 6-9 kk
 - hajotus (resorptio) ~ tuotanto

Pitkäaikainen bisfosfonaattihoito: systemaattinen tutkimus

- luunvaihdunta vähenee, mutta ei kuitenkaan täysin lamaannu → jatkuu tasaisesti vähäisempänä
- sekundaarinen mineralisaatio ↑
- luun laatu säilyy parempana
- pitkittynyt hoito ei lisää mikromurtumia
- pitkittyneeseen hoitoon ei liity kliinisiä murtumia

Bisfosfonaattihoidon turvallisuus

- Systemaattiset tutkimukset
 - ei ongelmia!
- Case reports

Satunnaiset kliiniset haittatapahtumat bisfosfonaattihoidon aikana

- **etyypilliset murtumat**
 - harvinaisia (case report)
 - "adynaaminen" luustotauti
 - yksilöllinen herkkyys
 - muita vaikuttavia tekijöitä
 - ei näyttöä mikromurtumien kertymisestä
- **leuan osteonekroosi**
 - harvinainen osteoporoosin hoidossa
 - liittyy yleensä suuriin iv-bisfosfonaattihoitoihin syövän hoidossa
 - bisfosfonaatin etiologinen merkitys epäselvä
 - kuvattu harvoin oraalisen bisfosfonaattihoidon aikana (< 1/100 000 käyttäjää)

Epätyypilliset murtumat bisfosfonaattihoidon aikana

- matalaenergisiä reisiluun subtrokanteerisia tai diafyysin murtumia
- ei edeltäviä nikamamurtumia
- bisfosfonaatin käyttö vuosia
- ei tietoa potilaiden luuston metaboliasta
- kausaalisuus lääkehoitoon??

Lenart BA et al NEJM 358: 1304-1306, 2008
Odvina CV et al J Clin Endocrinol Metab 90: 1294-301, 2005
Goh SK et al J Bone Joint Surg Br 89:349-53, 2007

Satunnaiset kliiniset haittatapahtumat bisfosfonaattihoidon aikana

- **etyypilliset murtumat**
 - harvinaisia (case report)
 - "adynaaminen" luustotauti
 - yksilöllinen herkkyys
 - muita vaikuttavia tekijöitä
 - ei näyttöä mikromurtumien kertymisestä
- **leuan osteonekroosi**
 - harvinainen osteoporoosin hoidossa
 - liittyy yleensä suuriin iv-bisfosfonaattihoitoihin syövän hoidossa
 - bisfosfonaatin etiologinen merkitys epäselvä
 - kuvattu harvoin oraalisen bisfosfonaattihoidon aikana (< 1/100 000 käyttäjää)

Sydämen eteisvärinä

- satunnaisia raportteja mm. tsoledronihapon ja alendronaatin käyttöön liittyen
- systemaattisissa tapaus-kontrolloiduissa väestötutkimuksissa ei viitettä eteisvärinän riskin lisääntymisestä bisfosfonaattien käyttäjillä (BMJ 336: 813-816, 2008)

Bisfosfonaattihoidon turvallisuus

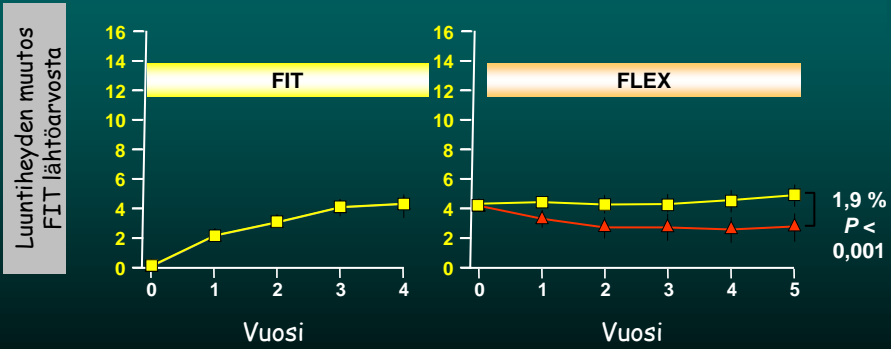
- Systemaattiset tutkimukset
 - ei ongelmia
- Case reports
 - harvinaista yksilöllistä riskiä pitkäaikaishaittoihin voi esiintyä

Mitä lisätehoa 3-5 vuoden mittaisen hoidon jälkeen "lisä"-bisfosfonaattihoito voisi tuoda?

- FLEX-tutkimus
 - Black DM et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial.
 - JAMA 2006; 296: 2927-38

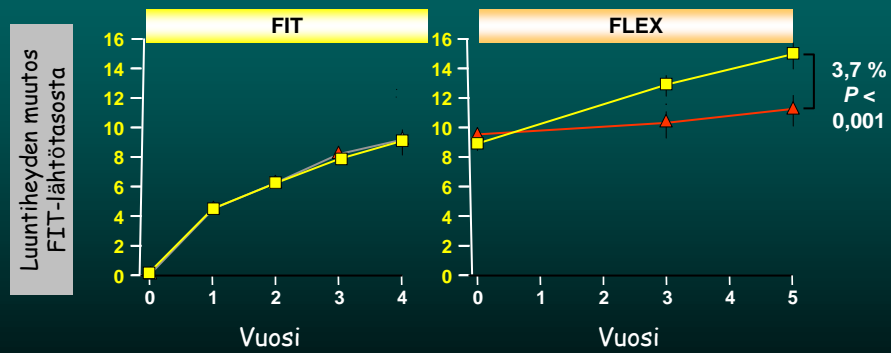
Reisiluun kaulan luuntiheys

- alendronaatti/alendronaatti
- ▲ alendronaatti/lume

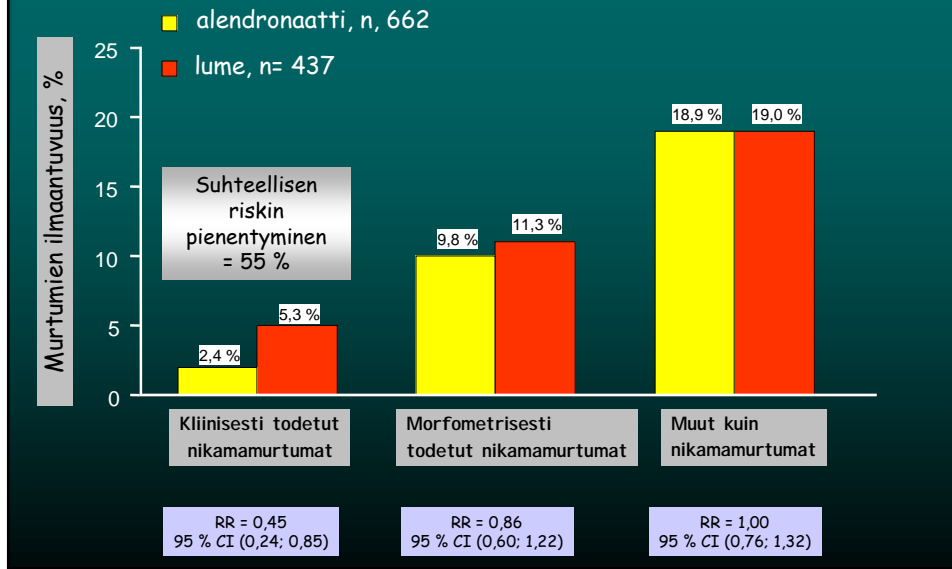


Lannerangan luuntiheys

- alendronaatti/alendronaatti
- ▲ alendronaatti/lume



Murtumien ilmaantuvuus



Kliininen teho ja kustannusvaikuttavuus elävässä elämässä

- kliininen teho edellyttää lääkkeen säännöllistä käyttöä
- kustannusvaikuttavuus edellyttää lääkkeen säännöllistä käyttöä

Osteoporoosihoidon adrehenssi

- hoidon adherenssi ja persistenssi
 - puolet potilaista lopettaa lääkityksen vuoden kuluessa
 - hoidon murtumateho vähenee merkittävästi, jos adherenssi < 40-60%?
 - hoidon adherenssin ongelmia:
 - ikä
 - monet muut lääkkeet
 - lääkekustannus
 - potilasohjaus ja informointi (osteoporoosihoidaja?)

Bisfosfonaattihoidon keskeytys

- Säännöllinen lääkkeen käyttö (66% hoitoadherenssi) vähintään 2-3 vuoden ajan:
 - lonkkamurtumariski kasvaa n. 1 vuoden kuluttua hoidon lopetuksesta

Bisfosfonaattihoidon kesto

- vähäisen riskin potilaat 3-5 vuotta
 - jatkoseuranta tarpeellista (jos luuntiheydessä > 10% vähenemä 2-5v kuluessa, hoito aloitetaan uudestaan?)
- suuren riskin potilaat ainakin 10 vuotta
 - iäkkäät (> 70v)
 - aiempi nikamamurtuma
 - osteoporoottinen luuntiheys

Osteoporoosin hoito vanhuksilla \geq 80 vuotta

- Ca⁺⁺ ja D-vitamiini erityisen tarpeellista
- hoidot toteutuvat harvoin
- hoitovaihtoehtoja:
 - oraalinen bisfosfonaatti
 - IV tsoledronihappo
 - strontium ranelaatti

Yhteenveto

- osteoporoosin lääkehoito vähentää murtumavaaraa
- Kalsium ja D-vitamiini erityisen tarpeellisia ikäihmisillä
- bisfosfonaatit ovat perusluulääkkeitä
- toteutuvan hoidon lyhyt kesto suuri ongelma
- pitkäaikainen bisfosfonaattihoido on turvallista