

# Onko osteoporoosin lääkehoidosta hyötyä vai haittaa?

*Pasi Salmela, OYS sisätautien klinikka*

Satunnaistetuissa, etenevissä ja kontrolloiduissa kliinisisä lääketutkimuksissa on useilla osteoporoosilääkkeillä todettu olevan selvää kliinistä hyötyä murtumien ehkäisyssä. Luun hajoamista vähentävillä lääkkeillä (resorptiota estävät lääkkeet eli antikataboliset lääkkeet) tämä tutkimusnäyttö on tällä hetkellä laajinta. Bisfosfonaateilla, erityisesti alendronaattilla ja risedronaattilla on vankin näyttö nikama-, ei-selkäranka- ja lonkkamurtumia ehkäisevästä tehosta. Hormonikorvaushoidolla on myös nikama-, ei-selkäranka- ja lonkkamurtumia ehkäisevä teho. Selektiivisiin estrogeenireseptorin muuntelijoihin (SERM) kuuluvalla raloksifeenilla on näyttö nikamamurtumia ehkäisevästä vaikutuksesta. Luun rakentumista lisäävillä ns. anabolisilla lääkkeillä on myös kliinisiin tutkimuksiin perustuva näyttö osteoporoottisten murtumien ehkäisyssä. Synteettinen parathormoni, teriparatidi, vähentää nikamamurtumien ja ei-selkärankamurtumien vaaraa. Markkinoille tulevista uusista lääkkeistä strontiumranelaattilla on sekä luun rakentumista että hajoamista estävää vaikutusta. Tämä lääke vähentää nikama-, ei-selkäranka- ja lonkkamurtumien vaaraa.

Yllämainittuun tietoon perustuen käytössämme on useita osteoporoosilääkkeitä, joiden käytölle on viranomaislupa ja kansainvälisten osteoporoosiasiantuntijajyhdistysten suositukset. Ovatko nämä lääkkeet myös kustannusvaikuttavia, ja jos ovat, mitkä ovat ne kohderyhmät, joiden hoito on kustannustehokkainta? Tältä osin tutkimusta tarvitaan lisää. Hoidon aloituksen kriteerien on ilmeisesti syytä perustua laajoihin epidemiologisiin selvityksiin ja sekä kliinisten vaaratekijöiden analysointiin (erityisesti ikä, sukupuoli ja aiemmat murtumat) että luuntiheyden mittauksiin, jotta kustannusvaikuttavan lääkehoidon kohderyhmät voidaan selkeästi identifioida. Kustannusvaikuttavan hoidon toteutumista on lisäksi pyrittävä tehostamaan potilaiden hoitoon sitoutumista lisäämällä. Tällä het-

kellä monet hoidot keskeytyvät liian aikaisin ja hyvä teho jää siten saavuttamatta.

Osteoporoosilääkkeet ovat yllättävän hyvin siedettyjä ja merkittäviä haittoja niillä on vähän. Pisimpään osteoporoosin hoidossa käytetyllä hormonikorvaushoidolla on kuitenkin todettu haittoja, joiden perusteella tämän lääkeryhmän käyttöä osteoporoosin hoidossa on kansainvälisesti kritisoitu viime aikoina. Hormonikorvaushoito näyttää lisäävän syvän laskimotukoksen, keuhkoveritulpan ja rintasyövän vaaraa. Myös raloksifeeni lisää syvän laskimotukoksen ja keuhkoveritulpan vaaraa. Suomessa käytetty vaihdevuosien hormonikorvaus saattaa olla paremmin siedettyä ja turvallisempaa kuin USA:ssa. Suomalainen hormonikorvaushoidon konsensuslausuma ei näin muodoin ole asettanut tälle hoidolle merkittäviä rajoituksia suhteessa hoidon kohteena olevien potilaiden ikään ja hoidon kestoon. Asia vaatii kuitenkin vielä lisätutkimuksia.

Anabolisilla osteoporoosilääkkeillä on vähän haittavaikutuksia. Ensimmäisten laajojen teriparatidilla tehtyjen kliinisten tutkimuksien aikana koe-eläimillä todettiin elämänaikaisen ja hyvin suuriannoksen teriparatidihoidon aiheuttavan osteosarkoomia. Tämä johti kliinisten lääketutkimuksien keskeytykseen. Kuitenkaan jälkeenpäin tehdyissä analyyseissä ihmisellä ei ole todettu viitteitä siitä, että nyt käytössä oleva teriparatidihoito (18 kk) voisi aiheuttaa osteosarkoomaa. Hyperparatyreoosi itsessään ei sekään näytä lisäävän osteosarkooman riskiä.

Bisfosfonaatit ovat tällä hetkellä useimmin käytetty osteoporoosin lääkeaineryhmä. Niiden yleisin haitta tulee ruoansulatuskanavan alueelta erilaisina kipu- ja närästystuntemuksina. Suurin teoreettinen huoli bisfosfonaattien pitkäaikaiskäytön mahdollisista haitoista on esitetty luun vaihdunnan vähentymisen seurauksena. Bisfosfonaattien oraalisen annon yhteydessä lääkkeestä imeytyvä osa on vain n. 1 % koko annoksesta.

Veressä lääkkeellä on lyhyt puoliintumisaika ja siitä ei synny aktiivisia metaboliitteja. Puolet imeytyneestä lääkkeen määrästä sitoutuu luuhun, jonka kyky sitoa bisfosfonaattia on huomattavan suuri. Sitomiskyky ei kyllästy tavanomaisen oraalisen hoidon aikana, vaikka lääkettä käytettäisiin pitkiäkin aikoja. Sitoutumisensa jälkeen bisfosfonaatit hautautuvat luuhun, jossa ne säilyvät vuosia biologisesti inaktiivisina. Ne vapautuvat tästä varastosta luun vaihdunnan aikana ja siten verenkiertoon voi vapautua merkittäviä lääkeainemääriä vuosienkin ajan sen jälkeen, kun varsinainen lääkkeen anto on jo loppunut. Aktiivisen luunvaihdunnan aikana bisfosfonaatit estävät luun hajoamista vaikuttamalla varsin spesifisesti luun syöjäsolujen toimintaan ja elinikään. Luuhun syntyneiden mikroaurioiden korjaamiseksi luussa tarvitaan aktiivista vaihduntaa, huonon luun poistoa ja sen tilalle uuden luun tuottoa. Jos tämä vaihdunta vähenee pitkäksi aikaa, sen teoreettisina seurauksina voi olla lisääntynyt korjaantumattomien mikroaurioiden kertymä ja toisaalta luun liiallinen mineralisaatio. Nämä muutokset voivat johtaa luun biomekaanisen laadun huonontumiseen ja sen myötä murtumavaara voi lisääntyä.

Koe-eläimissä suuriannoksen bisfosfonaattihoidon on raportoitu aiheuttaneen luun vaihdunnan lamaa ja mikroaurioiden kertymää. Ihmistutkimuksissa vastaavaa systemaattista bisfosfonaattihoidon aiheuttamaa haittaa luun lujuuteen ja/tai luun metaboliaan ei ole raportoitu pitkäaikaisen alendronaattitai risedronaattihoidon yhteydessä. Kliiniset aineistot yltävät tässä suhteessa 7-10v seurantoihin. Yksittäisiä potilastapauksia on kuitenkin julkaistu, joissa pitkäaikaisen bisfosfonaattihoidon aikana potilaille on kehittynyt ”adynaamisen luutaudin” kaltainen tila ja siitä johtuen epätyypillisissä paikoissa ilmaantuneita murtumia, jotka ovat parantuneet huonosti. Bisfosfonaattien lisäksi osa näistä potilaista oli käyttänyt myös muita lääkityksiä (estrogeeni, glukokortikoidit), jotka

ovat saattaneet heikentää luun vaihduntaa.

Leukaluiden osteonekroosi on myös hiljan raportoitu bisfosfonaattien mahdollinen haitta. Sitä on kuvattu erityisesti syöpäpotilailla laskimoon annettujen bisfosfonaattihoitojen yhteydessä. Tämän oireiston kliinisinä löydöksinä on kuvattu ikenien turvotusta ja kipua, leuan paineoireita ja tunnottomuutta, leukaluiden paljastumista ja poskiontelotulehduksia. Hammaskirurgiset toimenpiteet näyttävät syöpäpotilailla altistavan leukaluun osteonekroosin kehittymiseen.

Mainitut bisfosfonaattien mahdolliset haitat ovat johtaneet uuteen arvioon siitä, minkä pituisen bisfosfonaattihoidon tulisi olla. Tieteellinen näyttö ei sinänsä anna tarkkaa tietoa tästä asiasta. Monet kansainväliset suositukset lähtevät kuitenkin siitä, että suhteellisen matalan murtumavaaran potilaille bisfosfonaatteja ei tulisi antaa yli 5 vuoden ajan. Tämän pituisen hoidon jälkeen potilaassa ilmenee bisfosfonaattivaikutusta ainakin 3-5 vuoden ajan. Suuren murtumariskin potilailla hoitojen on katsottu voivan kestää yli 5 vuodenkin ajan. Jatkossa tästä asiasta tarvitaan lisätutkimuksia samoin kuin siitä, voitaisiinko bisfosfonaattihoitoa toteuttaa syklisenä tai ainakin nykyistä harvemmin annosteltuna.

#### **Kirjallisuutta**

Ott SM: Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1897-1899.

Black D et al: A 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: the FIT long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19 (supplement 2):S45.

Odvina CV et al: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-1301.