

**Toimittaneet:** Timo Klaukka, Arja Helin-Salmivaara, Risto Huupponen, Juhana E. Idänpään-Heikkilä

# NICE arvioi osteoporoosin keskeiset lääkkeet

**NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) on arvioinut osteoporoosin sekundaari-preventiossa käytettäviä lääkkeitä. Eniten käytettyjä osteoporoosilääkkeitä ovat bisfosfonaatit alendronaatti, risedronaatti ja etidronaatti.**

so-Britannian National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) on alkuvuodesta 2005 ottanut kantaa lääkitykseen osteoporoosin sekundaari-preventiossa eli potilailla, joilla on todettu osteoporoottinen murtuma (1,2). Eniten käytettyjä lääkkeitä ovat bisfosfonaatit alendronaatti, risedronaatti ja etidronaatti. Jos nämä ovat vasta-aiheisia, teho ei riitä tai tulee siedettävyysoongelmia, voidaan siirtyä raloksifeeniin, joka on selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija. Joissakin tilanteissa tulee kyseeseen myös yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettu lisäkilpirauhashormoni teriparatidi. Suomessa luukudokseen vaikuttavista lääkkeistä sai korvausta 62 900 henkilöä vuonna 2004. Vuonna 2001 käyttäjiä oli puolet vähemmän. Seuraavaan lyhennelmään on koottu NICE:n suosituksen keskeinen sisältö.

Osteoporoosia tavataan sekä miehillä että naisilla. Erityinen riski on kuitenkin vaihdevuosi-ikä ohittaneilla naisilla, joilla ei enää ole estrogeenin suojaavaa vaikutusta. Arvion mukaan joka kolmas yli 50-vuotias nainen saa elämänsä aikana selkärankamurtuman ja joka kuudes lonkkamurtuman.

Riski on paljon suurempi, jos naisella on jo ollut ainakin yksi osteoporoottinen murtuma. Murtumariski lisääntyy iän myötä.

Osteoporoottisen murtuman aiheuttaa sellainen mekaaninen voima, joka ei normaalitilanteissa aiheuttaisi murtumaa. Murtumia tulee yleensä selkärankaan, lonkkaan tai ranteeseen. Ne voivat ratkaisevasti alentaa toimintakykyä ja esimerkiksi kotona selviytymistä. Lisäksi osteoporoottisiin murtumiin liittyy usein pitkäkestoinen kipu. Jos murtumia ei ilmaannu, osteoporoosi on yleensä oireeton ja jää diagnosoimatta.

Suositus koskee naisia, joilla on

normaali kalsium- ja D-vitamiinitaso. Jos epäillään näiden aineiden puutetta, pitää niiden saanti varmistaa. Kortikosteroidien aiheuttamaa osteoporoosia suositus ei käsittele.

**Bisfosfonaatteja** suositellaan naisten osteoporoottisten murtumien sekundaari-preventioon

- yli 75-vuotiaille; luuntiheysmittausta ei tarvita
- 65–74-vuotiaille, jos osteoporoosi on varmistettu luuntiheysmittauksella
- alle 65-vuotiaille, joilla luuntiheys on hyvin alhainen (vähintään -3 SD alle normaalin DEXA-luuntiheysmittauksella) tai joilla osteoporoosi on muuten varmistettu ja joilla lisäksi on ainakin yksi seuraavista riskitekijöistä:
  - matala painoindeksi (body mass index, BMI, alle 19 kg/m<sup>2</sup>)
  - äidillä lonkkamurtuma ennen 75 vuoden ikää
  - normaalia aiemmat vaihdevuodet, joihin ei ole annettu hoitoa
  - sairaus tai lääkitys, johon liittyy luukatoa (krooninen suoliston tulehdussairaus, nivelreuma, hypertyreoosi, keliakia)
  - pitkäaikainen immobiliteetti.

**Raloksifeeni** on vaihtoehto, jos

- bisfosfonaatit ovat vasta-aiheisia
- potilas ei pysty noudattamaan bisfosfonaattien käytöstä annettuja ohjeita
- vaste bisfosfonaateille on riittämätön
- potilas ei siedä bisfosfonaatteja.

**Teriparatidin** käyttö tulee kyseeseen 65 vuotta täyttäneillä potilailla, jotka eivät saa toivottua vastetta bisfosfonaateilla tai jotka eivät siedä niitä ja joilla on lisäksi:

- äärimmäisen matala luuntiheys (vähintään -4 SD normaalin alapuolella)
- hyvin matala luuntiheys (vähintään -3 SD normaalin alapuolella), useampia kuin kaksi murtumaa sekä vähintään yksi iästä riippumaton lisäriskitekijä

**Taulukko 1. Osteoporoosilääkkeillä tehdyt keskeiset vaikuttavuustutkimukset.**

Lääke/annos	Tutkimus	Potilaita	Diagnoosi	Murtuma	Riskisuhde, 95 % luottamusväli	NNT, 95 % luottamusväli
Alendronaatti 5 mg/vrk 2 vuotta, sitten 10 mg/vrk	Fracture Intervention Trial (FIT) (3)	1946	Varmistettu osteoporoosi	Selkäranka	0,53 (0,41-0,69)	14, (10-24)
				Lonkka	0,49 (0,24-1,01)	
				Ranne	0,55 (0,32-0,88)	51, (29-241)
Etidronaatti 400 mg/vrk 14 vrk, minkä jälkeen kalsiumia 76 vrk	Lyritys 1997 (4), Watts 1990 (5), yhdistetty aineisto	263	Varmistettu osteoporoosi (murtuman määritelmänä 20 % vähenemä selkärangan mitassa)	Selkäranka	0,43 (0,20-0,91)	12, (6-99)
Risedronaatti 5 mg/vrk	Harris 1999 (6), Reginster 2000 (7), yhdistetty aineisto	2084	Varmistettu osteoporoosi	Selkäranka	0,63 (0,51-0,78)	16, (11-29)
Raloksifeeni 60 mg/vrk  120 mg/vrk	MORE study, 1999 (8)	6828	Varmistettu osteoporoosi (määritelmänä 20 % lyhenemä)	Selkäranka	0,65 (0,53-0,79)	28, (20-52)
					0,54 (0,44-0,67)	22, (16-32)
Teriparatidi 20 mikro- grammaa/vrk	Neer, 2001 (9)	1326	Varmistettu osteoporoosi (määritelmänä oli 20 % lyhenemä)	Selkäranka	0,35 (0,22-0,55)	11, (8-18)
		1637		Muut murtumat	0,65 (0,43-0,98)	29, (15-427)

(matala painoindeksi, äidillä lonkka-murtuma ennen 75 vuoden ikää, ennenaikaiset vaihdevuodet, joita ei ole hoidettu, tai pitkittynyt immobilisaatio.

#### OHJEITA HOIDON ARVIOINTIIN JA TOTEUTUKSEEN

Hoitovastetta pidetään riittämättömänä, mikäli potilas vuoden hoidon jälkeen saa uuden osteoporoottisen murtuman ja luun tiheyden todetaan laske-neen alle hoitoa edeltäneen tason.

Ruokatorven haavauma, eroosio, kurouma tai vaikeat alemman ruoan-sulatuskanavan oireet ovat merkkejä siitä, ettei bisfosfonaattihoito sovi potilaalle.

Joillakin potilailla voi olla vaikeuksia bisfosfonaattihoidon toteuttamisessa. Alendronaatti ja risedronaatti otetaan veden kanssa. Ennen lääkkeen

ottamista ja välittömästi sen jälkeen potilas ei saa juoda tai syödä ja hänen pitää olla pystyasennossa puoli tuntia. Etidronaatti otetaan neljän tunnin paaston yhteydessä niin, että edellisestä ruoasta tai lääkkeen otosta on kulunut kaksi tuntia, eikä lääkkeen oton jälkeen saa syödä tai ottaa lääkettä kahteen tuntiin.

Teriparatidi annetaan kerran päivässä ihonalaisena injektiona.

#### KLIININEN NÄYTTÖ

Näytön perustana oli 39 julkaistua, satunnaistettua ja kontrolloitua tutkimusta, jotka oli tehty postmenopausaalilla naisilla. Tulostittareina oli murtuma tai elämänlaatu. Lääkehoitoa verrattiin hoitamatta jättämiseen, lumeeseen, kalsiumiin, D-vitamiiniin tai hormonikorvaushoitoon. Tärkeimpien tutkimusten tulokset on

esitetty taulukossa 1.

Number needed to treat (NNT) on laskettu vain, jos tulos on merkitsevä.

Alendronaattilla tehty suurin vertailu-tutkimus, Fracture Intervention Trial (FIT) (3), koostui kahdesta erillisestä lumekontrolloidusta eri osallistujajoukoilla tehdystä tutkimuksesta. Osalla naisista oli todettu osteoporoottisia murtumia (n = 1 946), osalla ei (n = 4 134). Varmistettua osteoporoosia sairastaneiden tulokset on koottu taulukkoon. Tutkimuksen kesto varmistettua osteoporoosia sairastaneiden ryhmässä oli 2,9 vuotta ja toisessa ryhmässä 4,2 vuotta.

Kahdessa tutkimuksessa verrattiin alendronaattia muihin osteoporoosilääkkeisiin (10,11). Toisessa verrattiin alendronaattia estrogeeniin (n = 235) tai estrogeenin ja alendronaatin yhdistelmään (n = 232) ja toisessa teriparatidiin (n = 146), mutta merkittäviä eroja ei löydetty. Selkäsäryn määrä teri-

paratidi-ryhmässä oli vähäisempi verrattuna alendronaattia saaneisiin (6 % vs. 19 %,  $p = 0,012$ ).

Etidronaatilla todettiin merkitsevä vaikutus ainoastaan selkäranganmurtumiin (kriteerinä vähintään 20 % lyhenemä selkärangan pituudessa; annos 400 mg/vrk; kahden tutkimuksen yhdistetyissä tuloksissa  $RR = 0,43$ , 95 % CI 0,20–0,91, vertailuryhmänä hoitamattomat kontrollit).

Tutkittaessa risedronaatin tehoa lonkka- ja lantiomurtumissa ei taulukossa 1 olevien kahden tutkimuksen yhdistäminen osoittanut tilastollisesti merkitsevää suojavaikutusta. Kun aineistoon liitettiin kolmas, 70–79-vuotiailla osteoporoosipotilailla tehty julkaisematon tutkimus, saatiin merkitsevä tulos ( $RR 0,60$ , 95 % CI 0,42–0,88). Annos tässä tutkimuksessa oli 2,5–5 mg/vrk. NNT oli 81 (95 % CI 45–425).

Kahdessa tutkimuksessa verrattiin raloksifeenia lumeeseen. Niistä MORE-tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 1. Toisessa, pienemmässä tutkimuksessa ei aluksi saatu merkitsevää tulosta, mutta kun se analysoitiin uudelleen ja määritelmänä käytettiin 30 % lyhenemää selkärangassa, saatiin suhteelliseksi riskiksi 0,31 (95 % CI 0,11–0,87) 120 mg/vrk saaneiden potilaiden alaryhmässä. Suositellulla annoksella 60 mg/vrk suhteellinen riski oli 0,64 (0,30–1,40). Lonkka- ja rannemurtumien kohdalla suojavaikutusta ei todettu.

Lääketeollisuudelta saadun, vain abstraktina julkaistun ei kokeellisen seurantatutkimuksen mukaan teriparatidilla hoidettujen potilaiden riski saada selkäranganmurtuma oli 18 kuukaudta hoidon lopettamisen jälkeen 41 % pienempi kuin lumelääkettä saaneiden. Myös riski saada muita kuin selkärangan-

kamurtumia oli teriparatidia saaneilla 31 kuukaudta hoidon lopettamisen jälkeksi pienempi (13,3 % lumeryhmässä, 8,5 % 20 mikrogrammaa/vrk ja 7,3 % 40 mikrogrammaa saaneiden ryhmässä). Selkäranganmurtumista ei annettu tietoa.

Neerin tutkimuksen (9) mukaan teriparatidi-lääkitykseen sitoutuminen vaihteli 79–83 %:n välillä eikä eronnut lumeesta. Pienemmässä, lumekontrollidussa 3 vuoden tutkimuksessa (12) 78 % lääkeriikän ja 100 % lumeryhmän potilaista oli mukana loppuun asti.

### KALSIUM JA D-VITAMIINI

Näyttöä selkäranganmurtumien ehkäisystä 60–70-vuotiailla terveillä naisilla ei ole. Jos potilas ei saa riittävästi kalsiumia ja D-vitamiinia, niiden anto voi suojata muilta paitsi selkäranganmurtumilta. Lonkkamurtuman osalta laskettu suhteellinen riski kahdesta yhdistetystä tutkimuksesta (13,14) antaa tuloksen 0,72 (0,59–0,88), ja NNT oli 22 (14–45).

### KIRJALLISUUTTA

- 1 Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloksifeeni) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology Appraisal Guidance 87. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Jan 2005. Internet: [www.nice.org.uk/TA087guidance](http://www.nice.org.uk/TA087guidance).
- 2 Stevenson M, Lloyd M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloksifeeni and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005; 9(22). Internet: [www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon922.pdf](http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/fullmono/mon922.pdf).
- 3 Black DM, Cummings SR, Karpf DB ym. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing 394 vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535–41.

- 4 Lyritis GP, Tsakalacos N, Paspali I ym. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. Clinical Rheumatology 1997;16:354–60.
- 5 Watts NB, Harris ST, Genant HK ym. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990;323:73–9.
- 6 Harris ST, Watts NB, Genant HK ym. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999;282:1344–52.
- 7 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH ym. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in 398 women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis International 2000;11:83–91.
- 8 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH ym. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloksifeeni: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloksifeeni Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282:637–45. [Erratum JAMA 1999;282:2124].
- 9 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR ym. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434–41.
- 10 Bone HG, Greenspan SL, McKeever ym. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2000;85:720–6.
- 11 Body JJ, Gaich GA, Scheele WH ym. A randomized controlled clinical trial to compare the efficacy of LY333334 [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] and alendronate sodium in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone and Mineral Research 2001;16:S179.
- 12 Cosman F, Nieves J, Woelfert L ym. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone & Mineral Research 2001;16:925–31.
- 13 Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994;308:1081–2.
- 14 Chapuy MC, Pamphile R, Paris E ym. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: Confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalys II study. Osteoporosis International 2002;13:257–64.

### Koosteen laatija

RIITTA AEJMELEAUS  
informaatioyllilääkäri  
ROHTO-keskus

Valtakunnalliset  
Lääkäripäivät  
Läkardagarna  
8.–12.1.2006

Järjestää Suomen Lääkäriliitto,  
yhteistyössä mukana Suomalainen  
Lääkäriseura Duodecim, Finska  
Läkarsällskapet ja näyttelyssä  
Suomen Messut.