

Ove Törring, universitetslektor, överläkare, institutionen Södersjukhuset, medicinska kliniken, Stockholm
(ove.torring@sos.sll.se)

Banbrytande ny PTH-behandling av postmenopausal osteoporos

Snabb effekt på bentäthet och nybildning av ben

II Gångse läkemedel för behandling av osteoporos – som bisfosfonater, östrogen och dess analog raloxifen – har alla en väldokumenterad, positiv effekt på benmineralinnehåll och bidrar därmed till att reducera risken för osteoporosfraktur [1]. Effekten uppnås genom att hämma osteoklastaktiviteten, eller benomsättningen, och därmed benresorptionen. Behandlingen underlättar processen att under en längre tid bilda ny benvävnad [2].

På två till tre års sikt leder detta till en ökning av benmassan på 2–8 procent i kotkropparna samt en reduktion av frakturrisken på 25–50 procent hos postmenopausala kvinnor med osteoporos [1].

Potent nytt medel i klinisk studie

För första gången har man nu kunnat visa att postmenopausal osteoporos kan behandlas effektivt med ett medel som direkt stimulerar osteoblastaktiviteten och benformationsprocessen [3]. Tidigare djurexperimentella studier har visat en kraftig ökning av vertebral och kortikal benmassa efter injektioner av det kroppsegna paratyreoideahormonet (PTH) [4, 5]. Det räcker med endast ett fragment av PTH.

Nu har PTH₍₁₋₃₄₎ visat sig vara det hittills mest potenta anabola läkemedel som någonsin prövats i en prospektiv, randomiserad klinisk studie av postmenopausala kvinnor med osteoporos [3].

Totalt 1 637 kvinnor med tidigare konstaterade kotkompressioner fick en daglig subkutan injektion av antingen PTH₍₁₋₃₄₎ i lågdos (20 µg, n=444), eller högdos-PTH₍₁₋₃₄₎ (40 µg, n=434), eller placebo (n=448) under 18 månader. Alla fick 1 000 mg kalcium. Om värdet för serum-25-hydroxyvitamin D var lågt fick kvinnorna även tillskott av D-vitamin. Patienterna genomgick röntgen av kotkropparna samt benmineralmätning av ländrygg och höft. Dessutom bestämdes serumkalcium regelbundet.

Medianen för observationstiden var 21 månader. Under denna tid noterades nya kotkompressioner hos 14 procent i placebogruppen men hos endast 4–5 procent i PTH-grupperna. Detta motsvarar en riskreduktion på 65–69 procent. Även antalet frakturer i övriga delar av skelettet reducerades kraftigt (från 6 till 3 procent).

Under perioden ökade bentätheten i höftregionen med 3–6

procent, i ländryggen med 9–13 procent i jämförelse med placebo.

Biverkningar

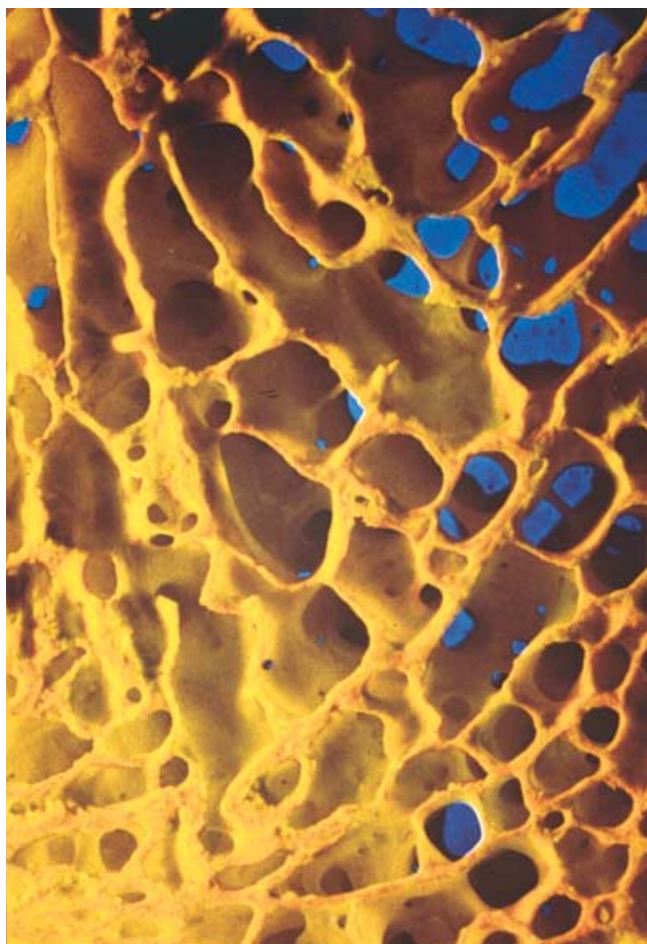
I högdosgruppen noterades enstaka biverkningar i form av illamående och huvudvärk, medan sendrag och yrsel noterades hos 3–9 procent av lågdospatienterna. Reversibel, lindrig hyperkalcemi (2,60–2,95 mmol/l) observerades i något prov inom fyra till sex timmar efter injektionen, men i regel inom de första sex månadernas behandling, hos 2 procent i placebogruppen, hos 11 procent i lågdosgruppen och hos 28 procent i högdosgruppen.

Hos en tredjedel av patienterna kvarstod hyperkalcemin vid förnyad testning. Efter halvering av PTH-dosen samt reduktion av kalciumintaget kvarstod hyperkalcemin hos 3 procent i lågdosgruppen och hos 11 procent i högdosgruppen. Det ledde till att behandlingen avbröts hos tre patienter i lågdosgruppen och hos nio patienter i högdosgruppen. Hela 80 procent av patienterna genomförde behandlingen.

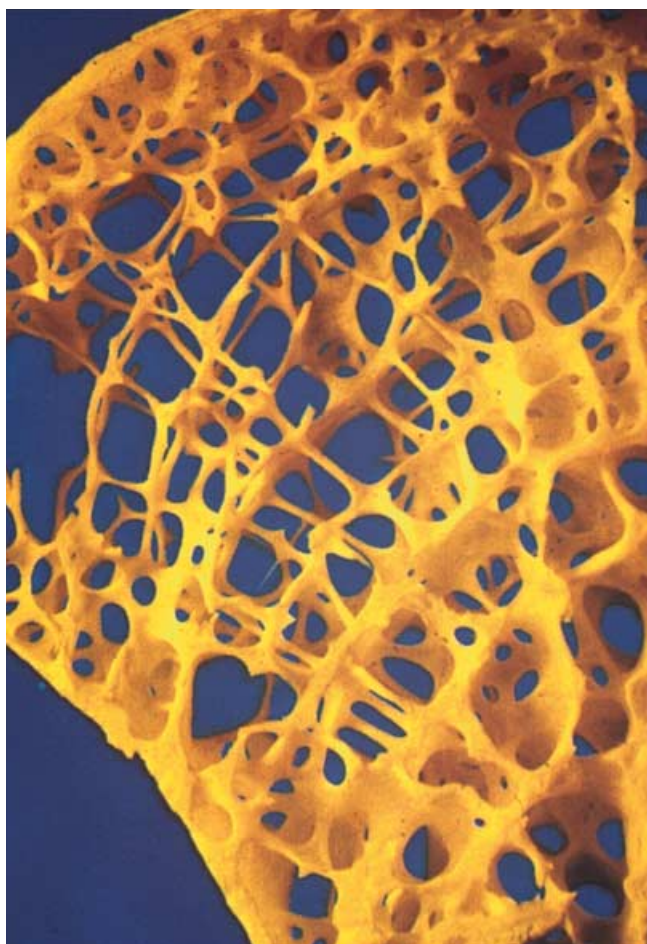
Exakt dosering viktig

Hur kommer det sig att PTH, som vi normalt har i kroppen för att öka serumkalcium genom att stimulera benresorptionen och spara på kalciumutsöndringen i urinen, nu i stället kan öka benupbyggnaden när det tillförs genom dagliga injektioner? När PTH förekommer i förhöjda koncentrationer och alltför länge i blodbanan, som vid primär hyperparatyreoidism eller vid kontinuerlig PTH-infusion, dominerar benresorptionen och effekten på njurarna, med hyperkalcemi som följd. Vid korta toppar av PTH stimuleras däremot nybildningen av ben, samtidigt som PTH-effekten på njurarna blir kortvarig och begränsad.

Alla i studien fick 1 000 mg kalcium dagligen. PTH-effekten samt kalciumtillförseln är därför den troligaste förklaringen till att hyperkalcemi var vanligast i högdosgruppen. Hyperkalcemi observerades dock även hos 2 procent i placebogruppen samt hos 11 procent i lågdosgruppen, vilket klart pekar på att ett tillägg av 1 000 mg kalcium dagligen inte tolereras väl av alla patienter, särskilt när njurfunktionen inte är normal. I studien accepterades patienter med serumkreatinin upp till 177 µmol/l, vilket med en medelålder i grupperna på



Normal trabekulär benvävnad (överst), därunder osteoporotisk benvävnad med kraftigt nedsatt hållfasthet på grund av uttunnad trabekelstruktur.



omkring 69 ± 7 år innebär att några patienter i studien sannolikt inte hade helt normal njurfunktion och därför inte har kunnat utsöndra den ökade kalciumtillförseln till blodbanan. När PTH doseras rätt och njurfunktionen är normal kommer denna eventuella biverkning inte att utgöra ett kliniskt problem.

Flera stora randomiserade och väldokumenterade studier har nyligen också klart visat en halvering av risken för osteoporosfraktur genom hämning av bennedbrytningen med bisfosfonater eller genom dämpning av benomsättningen med raloxifen. I båda fallen får benformationen bättre tid att ersätta benförlusterna med nytt ben. Pilotstudier med PTH-behandling av osteoporos har tidigare visat en imponerande ökning av vertebral bentäthet. Den ovan refererade studien är banbrytande, eftersom det är första gången man i en större prospektiv, randomiserad studie kan visa övertygande och snabbt insättande positiva effekter på både frakturincidens och bentäthet av direktstimulering av benformationsprocessen. PTH-behandling av postmenopausal osteoporos låter mycket lovande, eftersom resultaten är bra och den bygger på en intressant ny princip.

Referenser

1. Tørring O. Osteoporos hos äldre en »tyst epidemi«. Bristfällig profylax och underdiagnostik ett stort problem. *Läkartidningen* 2001;98:3220-4.
2. Tørring O. Benomsättning och thyreoideasjukdom. Normaliserad benomsättning förebygger osteoporos. *Läkartidningen* 1993;90:2517-20.
3. 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;344:1434-41.
4. Mosekilde L, Søgård CH, Danielsen CC, Tørring O, Nilsson MHL. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass is also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing. A comparison study between hPTH 1-34 and hPTH 1-84. *Endocrinology* 1991;129:421-8.
5. Ejerstedt C, Andreassen TT, Oxlund H, Jørgensen PH, Bak B, Tørring O, et al. Parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase the mechanical strength and thickness also of cortical bone. *J Bone Miner Res* 1993;8:1097-1101.