

Osteoporos vid kastrations- behandling – ett försummat område

OLA BRATT, docent, överläkare,
enhet urologi, Helsingborgs la-
sarett ola.bratt@skane.se
KRISTINA ÅKESSON, professor,

överläkare, ortopediska klini-
ken, Skånes universitetssjuk-
hus, Malmö

Omkring 3000 svenska män påbörjar årligen långvarig kastrationsbehandling för avancerad prostatacancer. Trots att ökad frakturrisik för män med kastrationsbehandling beskrevs redan 1997, har problemet uppmärksamats först under de allra senaste åren. Eftersom många män med prostatacancer har eller utvecklar skelettmetastaser, är det synnerligen viktigt att inte addera osteoporos och frakturer till skelettmorbiditeten.

Kunskapen om detta är på väg ut till dem som behandlar män med prostatacancer, men det är fortfarande bara en liten minoritet av prostatacancerpatienter med ökad risk för osteoporosfraktur som får förebyggande behandling. Såväl urologer och onkologer som allmänläkare, invärtesmedicinare och ortopeder kommer i kontakt med denna patientgrupp. Här ges en översikt av kunskapsläget och rekommendationer om utredning och behandling.

Hormonell behandling vid prostatacancer

Den amerikanske urologen Charles Huggins publicerade år 1941 anmärkningsvärt goda resultat av hormonell behandling vid metastaserad prostatacancer. Kirurgisk kastration (bilateral orkidektomi) blev därefter stommen i behandlingen av obotlig prostatacancer. Huggins belönades med Nobelpriset år 1966 för sin forskning på området.

Under 1980-talet introducerades subkutana depåinjektioner av GnRH-analoger (GnRH: gonadotropin-releasing hormone) som ett alternativ till kirurgisk kastration. GnRH-analoger ger en »medicinsk kastration« genom att blockera insöndringen av luteiniseringshormon (LH) från hypofysen. Deras effekter och bieffekter räknas som likvärdiga med dem vid kirurgisk kastration. Fördelen med GnRH-analoger är dels att patienten slipper känslan av att vara kroppsligt snöpt, dels att effekten är reversibel så att det är möjligt att avbryta behandlingen. Trots att GnRH-analogerna är väsentligt dyrare än kirurgisk kastration, har de kommit att dominera behandlingen av avancerad prostatacancer.

GnRH-analoger verkar genom nedreglering efter initial hyperstimulering av receptorer i hypofysen. På senare år har man utvecklat läkemedel som blockerar receptorerna direkt,



Figur 1. Röntgenbild av kotor med osteoporos och kilformiga kompressioner.

Foto: Mattias Mjöman och Christer Lundahl, Helsingborgs lasarett.

GnRH-antagonister. Dessa ger en snabbare insättande effekt än agonisterna utan initial ökning av plasmatestosteron, men effekt och biverkningsprofil i övrigt är likvärdiga [1]. Tabell I ger en översikt över hormonell behandling av prostatacancer.

Fram till slutet av det förra decenniet talade man mest om klimakteriebesvär och minskad sexlust som biverkningar av kastrationsbehandling för män. Sedan dess har kunskaperna och medvetenheten om andra möjliga biverkningar av kastrationsbehandling ökat. Förutom osteoporos med frakturrisik kan behandlingen även ge viktuppgång, lipomasti (inlagring av fett i bröstet), anemi, minskad muskelmassa, minskad

■ sammanfattat

Metastasering till skelettet är typisk för prostatacancer och dominerar ofta den kliniska bilden i sjukdomens sena skeden.

Medicinsk och kirurgisk kastration, båda standardbehandlingar vid metastaserad prostatacancer, minskar benträtheten och ökar risken för fraktur.

Kombinationen av skelettmetastaser och osteoporos ökar risken för allvarlig skelettmorbiditet.

Vid riskfaktorer för osteoporos bör benträthetsmätning utföras.

Påvisad osteoporos hos män med prostatacancer behandlas med gängse metoder. Dessutom bör byte av kastrationsbehandling till parenteralt östrogen eller peroralt antiandrogen starkt övervägas. **När kontinuerlig** peroral kortisonbehandling ges tillsammans med kastrationsbehandling ska behandling för osteoporos alltid ges.

TABELL I. Hormonell behandling vid prostatacancer.

	Verkningsmekanism	Administrationssätt	Ger osteoporos?	Kommentar
Orkidektomi	Testikelparenkymet avlägsnas; ger omedelbar kastrationsnivå av testosteron i plasma	Enkel operation i lokalbedövning	Ja	Etablerad standardbehandling för patienter med fjärrmetastaser
GnRH-analoger	Överstimulering leder till nedreglering av GnRH-receptorerna i hypofysen; efter initial ökning av testosteron nås kastrationsnivåer i plasma efter 2 veckor	Subkutan depåinjektion med 1–12 månaders intervall	Ja	Vanligaste behandlingen vid fjärrmetastaser
GnRH-antagonister	Direkt blockad av GnRH-receptorerna i hypofysen; ger kastrationsnivåer av testosteron i plasma inom 1 dygn	Subkutan depåinjektion med 1 eller 3 månaders intervall	Ja	Första GnRH-antagonisten registrerad år 2010 i Sverige
Antiandrogener	Blockerar androgenreceptorerna i prostatakörtel och cancercellerna; sänker inte testosteron i plasma	Peroral	Nej	Ges huvudsakligen till patienter utan fjärrmetastaser
Östrogen	Hämmar hypofysens insöndring av luteiniseringshormon (LH) genom negativ återkoppling och ger därigenom kastrationsnivåer av testosteron i plasma	Intramuskulär injektion med 4 veckors intervall	Nej	Används sällan, men borde användas oftare

hårväxt, minskad fysisk kapacitet, kognitiv påverkan, depression och ökad risk för diabetes typ 2 och ischemisk hjärtsjukdom.

Under mitten av 1990-talet blev perorala antagonister till androgenreceptorn (antiandrogener) ett alternativ till kastrationsbehandling. Effekten på sjukdomen är likvärdig med kastration vid lokalt avancerade tumörer, men något sämre vid skelettmetastaser. Nivåerna av cirkulerande testosteron minskar inte under behandling med antiandrogener, som därför inte ger osteoporos. Eftersom biverkningsprofilen är gynnsammare, rekommenderas numera i första hand peroralt antiandrogen som hormonbehandling av patienter utan skelettmetastaser.

Charles Huggins behandlade sina patienter inte bara med kastration utan även med östrogen. Peroralt östrogen som behandling för prostatacancer övergavs under 1970-talet, eftersom man blev varse den stora risken för allvarliga kardiovaskulära och tromboemboliska biverkningar. Parenteralt östrogen i form av månatliga intramuskulära injektioner ger däremot minimal risk för dessa fruktade biverkningar. Effekten är likvärdig med den vid kastrationsbehandling, och en del av den senare behandlingens biverkningar, däribland osteoporos, kan undvikas [2]. Eftersom priset för parenteralt östrogen dessutom är endast en bråkdel av priset för de allmänt an-

vända GnRH-analogerna, borde östrogenbehandling användas mer än vad som görs i dag [3].

Osteoporos och risk för frakturer

Osteoporos definieras som en systemisk skelettsjukdom karakteriserad av reducerad benhållfasthet på grund av minskad benvävnad och/eller förändrad benkvalitet [4]. Den kliniska manifestationen av osteoporos är »lågenergifraktur«, vanligen i kotor, höft, överarms- eller handled. Bentäthet anges som antal standarddeviationer från genomsnittlig bentäthet för friska unga vuxna av samma kön, sk T-värde. Är detta värde under –2,5 föreligger osteoporos. Om individen dessutom har haft en lågenergifraktur talar man om manifest osteoporos. Definitionen av osteoporos baseras på studier av kvinnor och har extrapolerats till att gälla även män. Det kan inte uteslutas att män har lägre frakturnrisk än kvinnor vid samma T-värde.

Det finns många välbelagda riskfaktorer för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer [5, 6]. Dessa kan karakteriseras som påverkbara eller icke-påverkbara och som starka eller svaga (Fakta 1 och 2). Osteoporos är således en stark riskfaktor för fraktur. För varje standardavvikelse lägre bentäthet dubblas frakturnrisken hos både män och kvinnor [4]. Baserat på 11 populationsbaserade studier med totalt 60 000 indi-

■ fakta 1

Riskfaktorer för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer enligt SBU:s rapport 2003

Icke-påverkbara riskfaktorer

Hög ålder
Tidigare fraktur
Kvinnligt kön
Tidig menopaus
Ärftlighet
Etnicitet
Lång kroppslängd

Påverkbara riskfaktorer

Låg bentäthet

Fallbenägenhet
Fysisk inaktivitet
Låg vikt och lågt BMI
Kortisonbehandling
Tobaksrökning
Alkohol
Låg solexponering
Nedsatt syn
Kostfaktorer: lågt intag av kalcium och vitamin A, C och D
Miljögifter

■ fakta 2

Riskfaktorer för frakturer enligt Läkemedelsverkets rapport 2007

Starka riskfaktorer

Hög ålder
Tidigare lågenergifraktur
Kvinnligt kön
Bentäthet under –2,5 SD (T-värde)
Höft- eller kotfraktur hos förälder
Kortisonbehandling >3 månader

Svaga riskfaktorer

Låg vikt och lågt BMI (<20)
Vikt hos kvinna <55 kg vid genomsnittslängd
Rökning
Ofrivillig viktförlust >5 kg senaste året
Inaktivitet
Menopaus före 45 års ålder
Ökad fallbenägenhet

»Ett flertal studier har visat att olika typer av förebyggande behandling kan minska risken för osteoporosfrakturer.«

vider har en algoritm utarbetats för värdering av risken för frakturer inom 10 år beroende på ålder och kön i kombination med andra riskfaktorer: FRAX (fracture risk assessment; <<http://www.shef.ac.uk/FRAX>>).

I Skandinavien är den åldersstandardiserade incidensen av osteoporosfrakturer högst i världen [7]. Osteoporosfraktur är vanligare hos kvinnor, huvudsakligen på grund av att deras skelettstruktur är mindre grov och hållfast än männens. Var fjärde svensk man får en eller flera osteoporosrelaterade frakturer under sin livstid. Mortaliteten efter en osteoporosfraktur är högre hos män än hos kvinnor [8, 9]. Detta förklaras delvis, men inte helt, av en högre samsjuklighet hos män med frakturer. Manlig osteoporos är i uppmot hälften av fallen sekundär till någon sjukdom eller annat tillstånd, tex behandling med kortison eller antiepileptika, alkoholism, rökning, hypogonadism, gastrointestinala sjukdomar med rubbad kalcium- och D-vitaminomsättning, endokrinologiska sjukdomar som hyperparatyreoidism eller psykosocial ohälsa [5, 6].

Ett flertal studier har visat att olika typer av förebyggande behandling kan minska risken för osteoporosfrakturer. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) sammanställde kunskapsläget i en rapport år 2003 (<<http://www.sbu.se>>), och Läkemedelsverket gav ut behandlingsrekommendationer år 2007 [4].

Ju längre behandlingstid, desto högre risk

För närvarande behandlas över 10 000 svenska män med GnRH-analog eller kirurgisk kastration. Behandlingstiden varierar mycket, från ett halvår till ett årtionde eller mer. Mediantiden för behandling uppskattas till omkring 4 år. Att kvinnor snabbare utvecklar osteoporos efter menopaus är medicinsk allmänbildning.

Det är därför märkligt att kopplingen mellan kastration av män och ökad risk för osteoporosfraktur inte kommit i strålkastarljuset förrän under de allra senaste åren. Ryggsmärtor hos prostatacancerpatienter som beror på osteoporotiska kotkompressioner (Figur 1) misstas ofta som orsakade av metastaser. Läkartidningens temanummer om osteoporos år 2006 (40/2006) innehöll inte en enda rad om kastrationsbehandling vid prostatacancer. Inte heller Läkemedelsverkets eller SBU:s senaste sammanställningar och rekommendationer nämner denna patientgrupp. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prostatacancersjukvården från år 2007 står att kastration medför osteoporos och att behandling med bisfosfonater kan motverka denna, men några riktlinjer för vilka patienter som ska få sådan behandling kan inte utläsas [3].

Redan år 1991 kunde man påvisa ett samband mellan hypogonadism hos män över 65 år och risk för höftfrakturer [10]. År 1997 publicerades den första studien som visade ökad förekomst av osteoporosfrakturer vid prostatacancer [11]. Därefter har ett flertal studier tydligt visat att kastrationsbehandling (medicinsk eller kirurgisk) minskar bentätheten och ökar risken för osteoporos [12-15]. Redan under det första året efter insatt behandling kan man se klart minskande bentäthet [16]. Ju längre kastrationsbehandlingen pågått, desto större är risken för osteoporos [13]. Efter 4 års behandling hade hälften av patienterna osteoporos i en studie [13].

Den relativa risken för fraktur ökar med 1,2-2, vilket gör att den absoluta risken för fraktur ökar exponentiellt med ökande tids behandling [opubl data, 17-20]. Även för dem med skelettmetastaser och begränsad kvarvarande livstid hinner osteoporos öka antalet allvarliga frakturer [2]. Den ökade frakturrisken beror inte på att de som får kastrationsbehandling i större utsträckning har skelettmetastaser och därmed högre risk för patologiska frakturer [opubl data].

Frakturer under kastrationsbehandling kan förebyggas

Rent principiellt finns det ingen anledning att tro att effekterna av de olika preparaten för osteoporosbehandling ska vara annorlunda för män än för kvinnor [4]. Det vetenskapliga underlaget för förebyggande av osteoporosfrakturer är emellertid sämre för män än för kvinnor. Det finns ett stort antal studier som visar att osteoporosbehandling med i första hand antiresorptivt verkande läkemedel minskar frakturrisken för postmenopausala kvinnor, men bara en som visar detta specifikt för män [21]. Däremot ingick män (omkring en fjärdel av patienterna) i en studie som utvärderade zoledronsyra för att förebygga ytterligare frakturer hos patienter med höftfraktur [22]. Även för behandling med parathormon finns dokumentation för likartade effekter hos kvinnor och män [23].

Under år 2009 publicerades en randomiserad studie som visade att det nya läkemedlet denosumab, en antikropp mot RANK-ligand, minskar risken för kotkompressioner hos män med kastrationsbehandling för prostatacancer [24]. Den selektiva östrogenreceptormoduleraren toremifen har en liknande effekt hos denna patientgrupp [25]. Övriga randomiserade studier av osteoporosbehandling för män med kastrationsbehandling är för små och har för kort uppföljningstid för att man ska kunna förvänta sig att se någon effekt på förekomst av frakturer; det är enbart ökning av bentätheten som kunnat visas.

Infusion av zoledronsyra var tredje vecka ger, liksom subkutana injektioner av denosumab var fjärde vecka, något minskad risk för »skelettrelaterade händelser« hos män med skelettmetastaserad prostatacancer som progredierar under kastrationsbehandling [26, 27]. Den gynnsamma effekten kan delvis ha berott på att osteoporos motverkades. Det är värt att notera att risken för osteoporosrelaterade frakturer ökar med åldern och med avtagande fysisk aktivitetsnivå, medan det i klinisk praxis är vanligare att man ger zoledronsyra till de yngre och aktivare patienterna med skelettmetastaserad prostatacancer.

När det gäller övriga riskfaktorer för osteoporosfraktur för män med prostatacancer är det värt att särskilt betona kortikosteroider. Att långvarig kortisonbehandling ofta ger mycket uttalad osteoporos med stor risk för frakturer är väl känt [4]. En stor andel av män med skelettmetastaserad prostatacancer får kortison under livets sista år. Hos dessa patienter adderas flera riskfaktorer för osteoporosfraktur. En fraktur kan innebära att deras sista tid måste tillbringas på ett vårdboende i stället för i hemmet. Effekten av behandling för att minska förlusten av bentäthet och risken för frakturer i samband med kortisonbehandling är sannolikt lika god hos män som hos kvinnor [28, 29].

För patienter som utvecklar osteoporos under behandling med GnRH-analog måste man överväga att byta behandling. Patienter utan skelettmetastaser kan vanligen byta till peroral antiandrogen (bikalutamid), som inte har någon negativ inverkan på bentäthet [30]. För patienter med skelettmetastaser är parenteralt östrogen vanligen lämpligt. I en stor randomiserad studie såg man allvarliga skelettkomplikationer hos 4

procent av patienterna som behandlades med GnRH-analog, men inga alls vid behandling med parenteralt östrogen. Den totala överlevnaden var lika i båda grupperna [2].

Utredning för att påvisa eventuell osteoporos

Mätning av bentätheten sker oftast med DXA (röntgenabsorption), men även kvantitativ datortomografi (QCT) kan användas. Resultatet anges som T-värde, vilket är antalet standardavvikelser från en normal ung vuxen av samma kön. Normal bentäthet är T-värde över -1 , medan T-värde under $-2,5$ innebär osteoporos. Mellan dessa värden säger man att bentätheten är låg (osteopeni). Ofta gör man samtidigt en värdering av patientens övriga riskfaktorer för osteoporos och fraktur.

När ska man utreda kastrationsbehandlade män med bentäthetsmätning? I Södra sjukvårdsregionens vårdprogram <<http://www.ocsyd.se>> rekommenderas DXA efter ett halvårs kastrationsbehandling för patienter med fler riskfaktorer för osteoporosrelaterade frakturer (Fakta 1 och 2). Kortisonbehandling mer än 3 månader är i sig en indikation för behandling, och denna kan därför påbörjas utan föregående DXA-undersökning. Vid förväntad långvarig kortisonbehandling kan det vara värdefullt med ett utgångsvärde för bentätheten inför framtida uppföljning.

Utredning, diagnostik och behandling av osteoporos

Även vad gäller utredning, diagnostik och behandling av osteoporos hos patienter med kastrationsbehandling för prostatacancer citeras Södra sjukvårdsregionens vårdprogram <<http://www.ocsyd.se>>. Dessa rekommendationer stämmer väl överens med Läkemedelsverkets [4] och med andra, mer specifika rekommendationer [18].

Vid T-värde mellan -1 och $-2,5$ rekommenderas råd om rökstopp och fysisk träning samt behandling med vitamin D och kalcium om tillskottet via kosten bedöms vara lågt. Även vid hög ålder och vid kortisonbehandling rekommenderas tillskott av vitamin D och kalcium [31]. Patienternas biologiska ålder bör värderas, inte enbart den kronologiska. Vitala äldre

patienter bör utredas och behandlas aktivt. Bentäthetsmätningen bör upprepas för att ge en uppfattning om hur fort bentätheten minskar hos den enskilde patienten. För patienter med T-värde lägre än -1 rekommenderas en ny mätning efter 1–2 år och vid T-värde över -1 efter 2–3 år.

Vid konstaterad osteoporos (T-värde under $-2,5$), kontinuerlig peroral kortisonbehandling och/eller tidigare osteoporosfraktur rekommenderas följande åtgärder:

- råd om rökstopp och fysisk träning
- tillskott av vitamin D och kalcium
- bisfosfonat, i första hand peroral behandling med alendronsyra 70 mg i veckodos; om behandling med alendronsyra inte är lämplig kan halvårsvis subkutana injektioner med denosumab eller årlig intravenös infusion av zoledronsyra ges
- byte från GnRH-analog till parenteralt östrogen eller peroralt antiandrogen bör övervägas.

En osteoporosfraktur kan vara förödande

Osteoporos är vanligt hos män som behandlas med medicinsk eller kirurgisk kastration för prostatacancer. Att drabbas av en osteoporosfraktur om man redan är svårt sjuk i prostatacancer kan vara förödande och kraftigt minska livskvaliteten under livets viktiga sista månader och år. Det är därför viktigt att vi utreder män med flera riskfaktorer för fraktur så att vi i tid kan sätta in behandling och förebygga frakturuppkomst!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

1. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2008;102(11):1531-8.
2. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(3):220-9.
3. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G, Åkesson K. Risk factors for hip fractures in a middle-aged population: a study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):2185-94.
4. Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Åkesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int*. 2006;17(7):1065-77.
5. Olszynski WP, Shawn Davison K, Adachi JD, Brown JP, Cummings SR, Hanley DA, et al. Osteoporosis in men: epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther*. 2004;26(1):15-28.
6. von Friesendorff M, McGuigan F, Besjakov J, Åkesson K. Hip fracture in men – survival and subsequent fractures. A cohort study with 22-year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:806-13.
7. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(9):1038-42.
8. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 2007;69(3):500-4.
9. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169(6):2008-12.
10. Ryan CW, Huo D, Stallings JW, Davis RL, Beer TM, McWhorter LT. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urology*. 2007;70(1):122-6.
11. Dickman PW, Adolfsson J, Åström K, Steineck G. Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol*. 2004;172(6 Pt 1):2208-12.
12. Smith MR, Boyce SP, Moynier E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2006;175(1):136-9; discussion 9.
13. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000;343(9):604-10.
14. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
15. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2010;184(4):1316-21.
16. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
17. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.