

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

22. Harvey EJ, Leclerc J, Brooks CE et al. Effect of tourniquet use on blood loss and incidence of deep vein thrombosis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1997;12:291-6.
23. Jörn LP, Lindstrand A, Toksvig-Larsen S. Tourniquet release for hemostasis increases bleeding. *Acta Orthop Scand* 1999;70:265-7.
24. White RE, Allman JK, Trauger JA et al. Clinical comparison of the midvastus and medial parapatellar surgical approaches. *Clin Orthop* 1999;367:117-22.
25. Parentis MA, Rumi MN, Deol GS et al. A comparison of the vastus splitting and median parapatellar approaches in total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1999;367:107-16.
26. Roysam GS, Oakley MJ. Subvastus approach for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:454-7.
27. Ko PS, Tio MK, Tang YK et al. Sealing the intramedullary femoral canal with autologous bone plug in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18:6-9.
28. Nielsen RET, Husted H. Tranexamsyre reducerer postoperativ blødning og transfusionsbehov ved knæalloplastikker. *Ugeskr Læger* 2002;164:326-9.
29. Benoni G, Fredin H. Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1996;78-B:434-40.
30. Hiippala ST, Strid LJ, Wennerstrand MI et al. Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anaesth Analg* 1997;84:839-44.
31. Jansen AJ, Andreica S, Claeys M et al. Use of tranexamic acid for an effective blood conservation strategy after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* 1999;83:596-601.
32. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E et al. Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg* 2001;83:702-5.
33. Zamora-Navas P, Collado-Torres F, De la Torre-Solís F. Closed suction drainage after knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 1999;65:44-7.
34. Holt BT, Parks NL, Engh GA et al. Comparison of closed-suction drainage and no drainage after primary total knee arthroplasty. *Orthopedics* 1997;20:1121-4.
35. Adalberth G, Byström S, Kolstad K et al. Postoperative drainage of knee arthroplasty is not necessary: a randomized study of 90 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69:475-8.
36. Esler CAN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2003;85-B:215-7.
37. Yamada K, Imaizumi T, Uemura M et al. Comparison between 1-hour and 24-hour drain clamping using diluted epinephrine solution after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:458-62.
38. Kiely N, Hockings M, Gambhir A. Does temporary clamping of drains following knee arthroplasty reduce blood loss? *The Knee* 2001;8:325-7.
39. Webb JM, Williams D, Ivory JP et al. The use of cold compression dressings after total knee replacement: a randomized controlled trial. *Orthopedics* 1998;21:59-61.
40. Pope RO, Corcoran S, McCaul K et al. Continuous passive motion after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1997;79:914-7.

Teriparatid (humant aminoterminalt 1-34 parathyroideahormon) – et nyt behandlingsprincip til svær osteoporose

Læge Peter Vestergaard, læge Lars Rejnmark Nielsen & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Resumé

Brug af teriparatid (rekombinant humant 1-34 aminoterminalt parathyroideahormon, rhPTH(1-34)) er et nyt behandlingsprincip til patienter med svær osteoporose. Det er et knogleanabolt hormon, der i kombination med calcium og vitamin D øger knoglemassen hos postmenopausale kvinder med tidligere vertebrale frakturer og hos mænd med lav knoglemineraltæthed. Stoffet virker som en parathyroideahormonanalogue, der stimulerer osteoblasterne til knogleopbygning samt øger den intestinale calciumabsorption og den renale reabsorption. Teriparatid administreres som daglige subkutane injektioner med pen. I et randomiseret, kontrolleret klinisk studie omfattende 1.637 postmenopausale kvinder med mindst en vertebral fraktur fandtes efter 21 måneder et fald på 65-69% i forekomsten af nye vertebrale brud uden forskel mellem en dosis på 20 µg/dag (relativ risiko (RR) = 0,35, 95% konfidensinterval (CI): 0,22-0,55) og en dosis på 40 µg/dag (RR = 0,31, 95% CI: 0,19-0,50). Langtidsstudier er ikke gennemført. Teriparatid kan bruges som osteoporosebehandling i kombination med calcium og vitamin D hos patienter med manifest spinal osteo-

porose. Behandlingen kan formentlig med fordel efterfølges af bisfosfonatbehandling efter sædvanlige retningslinjer.

Osteoporose er en sygdom med nedsat knoglestyrke og øget frakturrisiko. De eksisterende behandlingsformer omfatter: calcium og vitamin D, bisfosfonater (alendronat og etidronat), hormonbehandling (østrogen og evt. gestagen), selektive østrogen-receptor-modulatorer (SERM-præparater – raloxifen) og evt. calcitonin. Fælles for disse er, at de virker *anti-resorptivt*, dvs. at de kan bremse osteoklasternes resorption af knogle og dermed knogleomsætningen. På grund af koblingen mellem knogledbrydning og knogleopbygning giver dette generelt kun en stigning i knoglemineraltæthed (BMD) på nogle få procent over en periode på 2-3 år. Det er således ikke muligt ved disse behandlingsformer at »genopbygge« ny knogle. I modsætning til ovennævnte præparater besidder parathyroideahormonanalogen teriparatid *knogleanabole* effekter.

Virkningsmekanismer

Rekombinant humant 1-34parathyroideahormon (teriparatid) (rhPTH(1-34)) bindes til PTH/PTHrP-receptoren og virker

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

som humant parathyroideahormon (PTH). Teriparatid stimulerer tilsyneladende osteoblasternes rekruttering og funktion både i trabekulær og kortikal knogle (periostealt og endostealt), hvilket fører til en øgning af BMD [1]. Teriparatid øger calciumabsorptionen i tarmen og fremmer reabsorptionen i nyrerne [1]. Ved kontinuerlig indgift af PTH (en situation, der ligner primær hyperparatyroidisme) ses øget osteoklastaktivitet, der fører til tab af knoglemineral. Hvis PTH eller PTH-analoger imidlertid administreres intermitterende, dominerer de knogleanabole effekter [1].

Farmakokinetik

Teriparatid administreres subkutan [1], hvor det absorberes næsten fuldstændigt. Den højeste koncentration nås efter 30 min, og plasmahalveringstiden er en time.

Interaktioner

For nærværende er der ikke beskrevet nogen klinisk betydningsfulde interaktioner.

Kliniske studier**Virkning på knoglemineraltæthed**

Neer *et al* [1] randomiserede 1.637 postmenopausale kvinder (gennemsnitsalder 69-72 år) med spinale frakturer til 20 µg eller 40 µg teriparatid pr. dag eller placebo og fulgte dem gennemsnitlig i 21 måneder. Alle fik supplerende behandling med 1.000 mg calcium og 400-1.200 IE vitamin D pr. dag. BMD i columna steg med 10% i 20 µg-gruppen og 14% i 40 µg-gruppen mod en stigning på 1% i placebogruppen. Hofte-BMD steg med henholdsvis 2,6% og 3,6% i de to grupper. Efter de første halvandet års behandling var effekten stationær. Virkningen er uafhængig af alder, initial BMD og forekomst af tidligere frakturer [2].

Orwoll *et al* [3] randomiserede 437 mænd med hofte- eller lænderyg-T-score < -2 til 20 µg eller 40 µg teriparatid eller placebo og fulgte dem i gennemsnitligt 11 måneder. Alle fik supplerende tilskud af calcium og vitamin D. BMD i columna steg med 5,9% i 20 µg-gruppen og 9,0% i 40 µg-gruppen mod en stigning på 0,5% i placebogruppen. Effekten var allerede signifikant efter tre måneder. I hoften steg BMD med henholdsvis 1,2% og 2,3% i de to aktive behandlingsgrupper mod 0,5% i placebogruppen.

BMD synes at forblive øget selv et år efter seponering af rhPTH [4]. Teriparatid kan også øge BMD ved steroidinduceret osteoporose [5].

Virkning på frakturforekomst

I Neer *et al*'s studie [1] var der signifikant færre nye radiologiske vertebrale frakturer (defineret ved >20% højdereduktion af hvirvellegeme på lateral røntgenundersøgelse af columna) i begge behandlingsgrupper (henholdsvis 5% i 20 µg pr. dag-gruppen og 4% i 40 µg pr. dag-gruppen) end i placebogruppen (14%). Forekomsten af nye vertebrale brud i behandlingsgrup-

perne faldt 65-69% uden forskel i 20 µg pr. dag-gruppen (relativ risiko (RR) = 0,35, 95% konfidensinterval (CI): 0,22-0,55) og 40 µg pr. dag-gruppen (RR = 0,31, 95% CI: 0,19-0,50). Der var også færre nonvertebrale frakturer (summen af hoftebrud, underarmsbrud etc.) i de to behandlingsgrupper (3% i hver gruppe) end i placebogruppen (6%) uden forskel på gruppen, der fik 20 µg pr. dag (RR = 0,47, 95% CI: 0,25-0,88), og gruppen, der fik 40 µg pr. dag (RR = 0,46, 95% CI: 0,25-0,86).

Number needed to treat (NNT) efter 21 måneder var i denne højrisikopopulation 11 for vertebrale brud og 29 for nonvertebrale brud ved behandling med 20 µg pr. dag.

Orwoll *et al* [3] fandt ingen signifikant forskel på antal vertebrale brud (gruppen, der fik 40 µg pr. dag: tre ud af 139, gruppen, der fik 20 µg pr. dag: to ud af 151 og placebo: en ud af 147) blandt mænd. Det totale antal vertebrale brud faldt ikke efter ophør med rhPTH (RR = 0,50, 95% CI: 0,23-1,12), men antallet af moderate til svære vertebrale brud faldt signifikant (RR = 0,17, 95% CI: 0,04-0,81) [6].

Sammenligning med andre behandlingsprincipper

I et studie [7] har man fundet en større stigning i mineraltæthed i lænderyggen ved behandling med teriparatid (12,2%) end med alendronat (5,6%, $p < 0,01$), og tilsvarende var antallet af nonvertebrale frakturer (4,1%) lavere hos de teriparatidbehandlede end hos de alendronatbehandlede (13,7%, $p = 0,04$) [8].

Kombinationsbehandling**Hormonbehandling**

Hos 17 postmenopausale osteoporotiske kvinder (T-score < -2,5 og/eller atraumatiske spinale frakturer) i hormonbehandling medførte tre års supplerende behandling med rhPTH(1-34) 25 µg pr. dag en signifikant stigning i BMD på 13% i columna lumbalis, 2,7% i hoften og 8% i helkrops-mineralindholdet, mens BMD forblev uændret hos de 17 placebobehandlede patienter i hormonbehandling [9]. Der var efter tre år en tendens til færre vertebrale frakturer blandt de rhPTH-behandlede (odds-ratio = 0,2, 95% CI: 0,0-1,8).

I et andet studie [4] blev 52 kvinder, der havde fået hormonbehandling i mere end to år, randomiseret til at supplere med rhPTH(1-34) 25 µg pr. dag i tre år eller fortsætte med uændret hormonbehandling med en opfølgingsperiode på yderligere et år. I kombinationsgruppen fandtes en stigning i BMD som ovenfor med uændret BMD i kontrolgruppen. BMD forblev uændret øget et år efter seponering af rhPTH (1-34). Kombinationsbehandlingen reducerede antallet af nye frakturer i hormongruppen fra 25% til 0% ($p < 0,02$).

Bisfosfonatbehandling

I et korttidsstudie blev ti postmenopausale kvinder i alendronatbehandling randomiseret til seks ugers behandling med rhPTH(1-34) eller ingen behandling [7]. De formative knoglemarkører (osteocalcin og P1CP) steg signifikant efter tre ugers

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

kombineret rhPTH(1-34) og alendronatbehandling og nåede maksimum efter 5-7 uger. Der var ingen ændringer i gruppen, der alene fik alendronat. Fundet tyder på, at PTH kan stimulere knogleformationen selv under alendronatbehandling.

I et toårigt studie blev 66 postmenopausale osteoporotiske kvinder randomiseret til henholdsvis 25 µg, 50 µg eller 100 µg intakt rhPTH(1-84) pr. dag eller placebo i det første år [10]. Alle fik desuden et tilskud af calcium og D-vitamin. BMD steg 7,1% i columna og 0,3% i hoften, men faldt 2,3% i hele kroppen hos de rhPTH-behandlede. I det efterfølgende år blev alle patienter behandlet med alendronat 10 mg pr. dag. Hos de tidligere rhPTH-behandlede var BMD nu steget med i alt 13,4% i columna, 4,4% i hofteregionen og 2,6% i hele kroppen. Studiet tyder således på, at sekventiel behandling med rhPTH og alendronat kan vedligeholde og forstærke den stigning i BMD, der kan opnås ved behandling med rhPTH alene.

Andre forhold

Teriparatid kan muligvis bruges som supplerende behandling af hypoparathyroidisme og diagnostisk til at skelne mellem hypoparathyroidisme og pseudohypoparathyroidisme.

Bivirkninger

Kvalme og hovedpine er rapporteret hos henholdsvis 18% og 13% af de patienter, der blev behandlet med 40 µg pr. dag mod 8% for begge symptomer hos placebobehandlede [1]. Patienter behandlet med 20 µg pr. dag havde ikke disse symptomer hyppigere end placebogruppen. Svimmelhed og benkramper forekom hos hhv. 9% og 3% behandlet med 20 µg pr. dag mod hhv. 6% og 1% i placebogruppen. Der var ikke nogen øget forekomst af disse symptomer hos patienter behandlet med 40 µg pr. dag [1]. Hyperkalkæmi (>2,6 mmol/l) sås hos 2% af de placebobehandlede og 11% og 28% af patienterne behandlet med henholdsvis 20 µg pr. dag og 40 µg pr. dag [1].

Flere kliniske studier blev stoppet før tiden, idet et samtidigt rotteforsøg, hvor dyrene fik ekstremt høje doser rhPTH i mere end halvdelen af deres livslængde, viste en øget forekomst af osteosarkomer. Dette har dog ikke kunnet bekræftes i studier med mennesker, hvor der er rapporteret om en nedsat forekomst af alle cancertyper hos rhPTH(1-34)-behandlede [1].

Indikationer, kontraindikationer, dosis og administrationsform

Teriparatid er indiceret ved svær spinal osteoporose med spontanfrakturer (manifest osteoporose), hvor der er behov for en hurtig og betydelig øgning af knoglemængden. Teriparatid administreres med pen i doser på 20 µg subkutan en gang daglig i kombination med oralt calcium og vitamin D. Den optimale behandlingsvarighed er ukendt, men bør indtil videre begrænses til 1-1½ år. Behandlingen kan formentlig ved fordel følges op med bisfosfonatbehandling. Tilskud kan opnås, hvis der er mindst to spinale lavenergifrakturer (>25%

højreduktion) eller en spinalfraktur og T-score <-2,5 i hofte eller ryg.

Præparatet er kontraindiceret ved hyperkalkæmi eller hyperparathyroidisme. Det er også kontraindiceret ved sygdomme med øget risiko for udvikling af malign sygdom i knoglerne (mb. Paget, uforklaret øget basisk fosfatase, tidligere bestråling af skelettet) samt ved åbentstående epifyselinjer.

Pris

Forsteo (teriparatid) 20 µg, pen med 28 doser ca. 4.289,70 kr.

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 26. marts 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR 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.
2. Marcus R, Wang O, Satterwhite J et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:18-23.
3. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:9-17.
4. Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal [abstract]. *J Bone Miner Res* 2001;13:1051-5.
5. Lane NE, Sanchez S, Modin GW et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
6. Orwoll E, Scheele WH, Clancy AD et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces the incidence of moderate/severe vertebral fractures in men with low bone density [abstract]. *J Bone Miner Res* 2001;16:1104.
7. Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Alendronate does not block the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1998;13:1051-5.
8. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528-35.
9. Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-5.
10. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.