

Udredning og behandling af osteoporose hos patienter med prostatacancer uden knoglemetastaser

Pia A. Eiken¹, Bente L. Langdah², Frederik L. Eiken¹, Steen Walter³, Mads Hvid Poulsen³ & Bo Abrahamsen^{4,5}

I Danmark er forekomsten af prostatacancer stigende. Ifølge tal fra Kræftens Bekæmpelse var antallet af nye tilfælde pr. år (2005-2009) 3.720. Ved udgangen af 2008 levede 20.130 mænd i Danmark med diagnosen, og antallet af dødsfald pr. år (2005-2009) var 1.143. I takt med at behandlingen af og overlevelsen med prostatacancer forbedres, bliver bivirkninger af de anvendte behandlinger, bl.a. osteoporose, en hyppigere problemstilling. Osteoporose hos mænd er generelt et stigende problem, men er fortsat underdiagnosticeret og underbehandlet [1]. Nogle studier tyder på, at prostatacancer i sig selv er en risikofaktor for udvikling af osteoporose [2]. I en engelsk undersøgelse med 618 mænd, der havde nydiagnosticeret prostatacancer og en gennemsnitsalder på 73 år, fandt man ved *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) af underarmen, at 41% af mændene havde osteoporose (T-score $\leq -2,5$), 39% havde osteopeni (T-score mellem $-2,5$ og -1), og kun 20% havde normal knoglemasse (T-score > -1) [3]. En mindre gruppe af patienterne fik foretaget røntgenoptagelse af columna thoracolumbalis, og her blev der fundet vertebrale frakturer hos 20% [3]. En dansk registerundersøgelse med mænd, der var over 50 år og havde frakturer, viste, at risikoen for hoftefrakturer var op til otte gange højere hos mænd med prostatacancer end hos mænd uden denne sygdom [2].

Behandling af prostatacancer omfatter ofte androgen deprivationsbehandling (ADT). Der er forskellige former for ADT, og disse påvirker knoglevævet forskelligt. Behandling med gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-agonister, GnRH-antagonister og orkiektomi fører til fald i serumtestosteron og tab i knoglemineralindhold (BMD), hvorimod antiandrogener som bicalutamid, blokerer androgenreceptoren og medfører en stigning i serumtestosteron og -østrogen samt i BMD [3].

Man har i flere studier påvist, at ADT er forbundet med et accelereret knogletab på 2-4% afhængigt af måleområde i de første 12 måneder efter påbegyndelse af behandling [4, 5]. I det andet ADT-behandlingsår reduceres BMD-tabet til 1,1-2,3% pr. år [5]. Sammenlignes aldersmatchede raske kontrolpersoner og patienter, der har prostatacancer og ikke har fået ADT, med patienter, der har påbegyndt ADT, har

sidstnævnte patientgruppe et 5-10 gange øget BMD-tab afhængigt af målested [4] og øget risiko for frakturer [6, 7]. I et stort retrospektivt studie med 50.613 mænd, der havde prostatacancer og overlevede mere end fem år efter diagnosen, havde 19,4% af dem, der fik ADT, en fraktur mod 12,6% af dem, der ikke fik ADT ($p < 0,001$) [8]. Der er en signifikant sammenhæng mellem antallet af doser af GnRH-agonist og frakturrisikoen [8]. Orkiektomi er ligeledes associeret med øget risiko for frakturer [2, 9].

Fra 2010 er behandling af prostatacancer med ADT blevet føjet til Lægemiddelstyrelsens liste over risikofaktorer for udvikling af osteoporotiske frakturer. Disse patienter bør have målt BMD med DXA og sættes i relevant behandling, hvis BMD af ryg og/eller hofte har vist T-score $\leq -2,5$, eller hvis patienten har haft en røntgenverificeret fraktur af hofte og/eller ryg.

Der er brug for retningslinjer til at vurdere, hvor hyppigt mænd, der har prostatacancer uden knoglemetastaser og får ADT, skal undersøges for osteoporose vha. DXA, og hvilken behandling der bør overvejes for at hindre knogletab i forbindelse med hele behandlingsforløbet. Artiklen omhandler ikke studier, der har til formål at forebygge knoglemetastaser.

ANBEFALINGER

Anbefalingerne, der fremgår af flowdiagrammet (Figur 1), er et forslag til en praktisk tilgang til forebyggelse og behandling af osteoporose hos mænd, der har prostatacancer uden knoglemetastaser. Der er primært fokuseret på mænd, der behandles med ADT, men algoritmen (Figur 1) kan også anvendes til mænd, der har prostatacancer og ikke får denne behandling, hvis de har risikofaktorer for udvikling af

STATUSARTIKEL

- 1) Kardiologisk-endokrinologisk Afdeling H, Hillerød Hospital
- 2) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling THG, Aarhus Universitets-hospital
- 3) Urologisk Afdeling, Odense Universitets-hospital
- 4) Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital
- 5) Klinisk Institut, Syddansk Universitet



FAKTABOKS

Behandling med gonadotropinfrisættende hormon (GnRH)-agonister, GnRH-antagonister og orkiektomi fører til tab i knoglemineralindhold.

Ved planlagt behandling bør man overveje substitution med calcium og D-vitamin samt *dual energy X-ray absorptiometry* så tidligt i forløbet som muligt.

osteoporose [10]. Dansk Knoglemedicinsk Selskab anbefaler at udelukke sekundære årsager til osteoporose ved biokemisk screening af: hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, sænkingsreaktion eller C-reaktivt protein, kreatinin, calcium, parathyroideahormon, 25-hydroxy-vitamin D(25 (OH)D), basiske fosfataser, alanin-aminotransferase og thyroideastimulerende hormon samt ved tilstedeværelse af vertebrale frakturer: M-komponent [10].

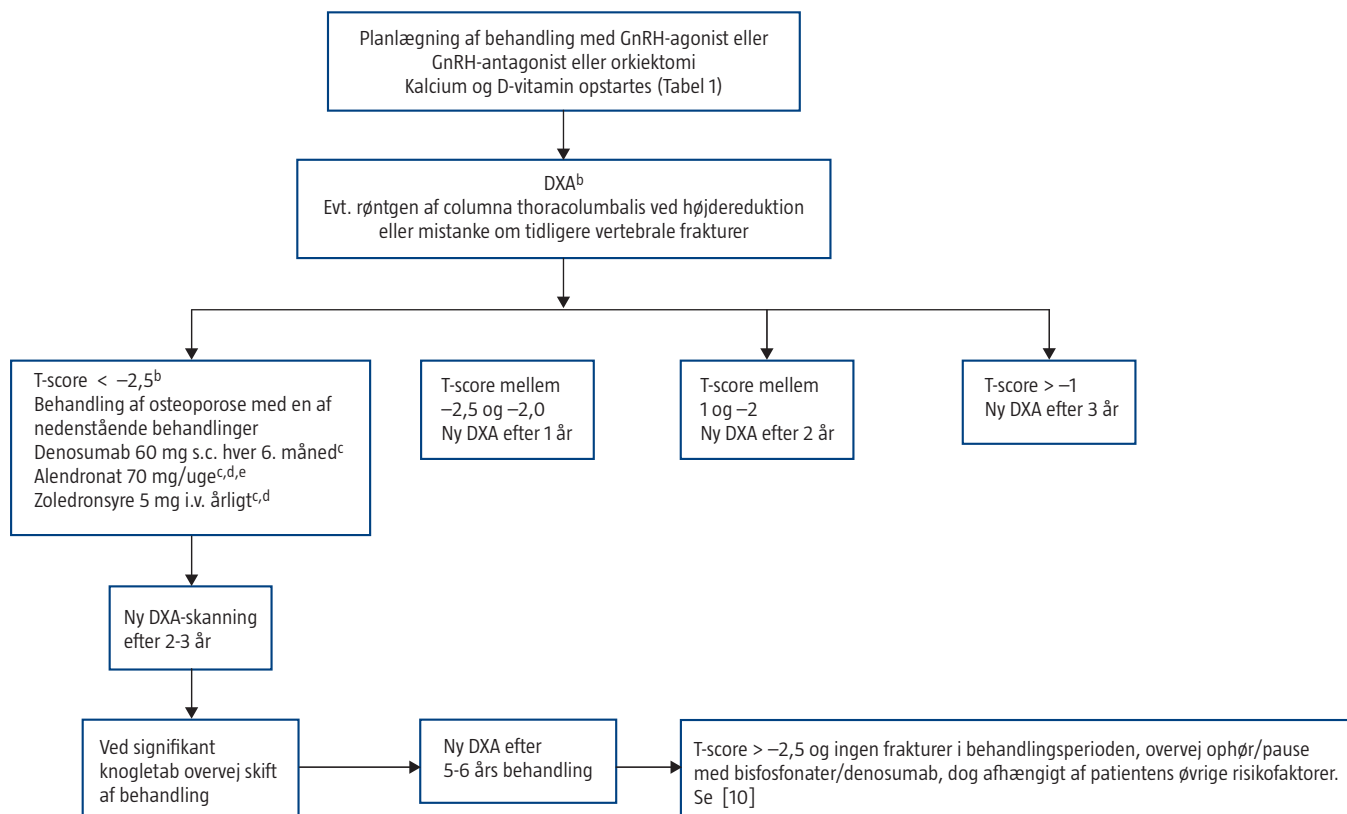
Basisbehandlingen til forebyggelse af osteoporose er et dagligt tilskud af minimum 800 mg calcium og 20 mikrogram (800 IE) D-vitamin [10]. Calcium og D-vitamin alene er dog ikke tilstrækkeligt til at stoppe knogletabet i forbindelse med ADT [11]. Det er muligt, at prostatacancer er påvirkelig af D-vitamin. D-vitamin-receptorer findes i prostataceller (benigne og maligne), og humane prostataceller (in

vitro) responderer på D-vitamin med væksthæmning. I en nyligt publiceret oversigtsartikel af prospektive studier og case-kontrol-studier konkluderede man dog, at der kun var sparsom evidens for effekten af D-vitamin på forebyggelse og progression af prostatacancer [12]. Der mangler randomiserede studier af længere varighed med større doser D-vitamin. **Tablet 1** er et forslag til en behandlingsalgoritme med D-vitamin og calcium hos patienter med osteoporose eller risiko herfor. Behandlingsmålet for 25(OH)D er 75 nmol/l [1], hvilket betyder, at de fleste mænd skal have mere end de nævnte 20 mikrogram.

Der er i dag forskellige behandlingsmuligheder ved osteoporose som følge af ADT. Alle er anti-resorptiva. Der foreligger randomiserede kontrollerede studier med mænd, der har prostatacancer, af effekten af bisfosfonater, denosumab og selektive østrogenre-

FIGUR 1

Patienter, der har prostatacancer og får androgen deprivationsterapi^a. Skema for osteoporoseudredning og behandling.



DXA = dual energy X-ray absorptiometry; GnRH = gonadotropinfrisættende hormon; i.v. = intravenøst; pt. = patienten; s.c. = subkutan.

a) Gælder for patienter, der behandles med GnRH-agonister, GnRH-antagonister og orkiektomi, men ej for patienter, der behandles med antiandrogener som monoterapi.

b) Hvis pt. har haft tidligere lavenergi-frakturer i ryg (hvirvelsammenfald > 20%) eller lavenergi hoftefrakturer, opstartes behandling uanset resultat af DXA.

c) Forudsat normal S-D-vitamin (>50 nmol/l). Hvis pt. har D-vitamin-mangel behandles dette først.

d) Forudsat normal nyrefunktion (kreatinin-clearance > 35 ml/min)

e) Hvis pt. ikke tåler alendronat pga. bivirkninger (bl.a. gastritis, mavesår), kan skiftes til årlig halvårlig denosumab eller i.v. zoledronat.

ceptormodulatorer (SERM). SERM er i Danmark ikke registreret til behandling hos mænd. Der foreligger ingen sammenlignende studier mellem de tilgængelige behandlingsmuligheder hos denne patientgruppe. De tilgængelige præparater hæmmer alle knogledbrydningen, men med forskellige angrebsvinkler på osteoklasterne. Kun randomiserede kontrollerede studier (RCT) af et års eller længere varighed er medtaget i det følgende. Knogleanabolbehandling kan pga. malign sygdom med teoretisk mulighed for stimulation af vækst af skeletale metastaser ikke anbefales.

Denosumab

Denosumab, et humant monoklonalt antistof mod *receptor activator of nuclear factor kappa B*-ligand, er undersøgt hos mænd, der havde ikkemetastaserende prostatacancer og fik ADT. I alt 1.468 mænd blev randomiseret til enten 60 mg denosumab hvert halve år givet som subkutane injektioner i 36 måneder eller placebo [13]. Alle deltagere fik 1 g calcium og minimum 10 mikrogram D-vitamin. 76% af mændene havde fået ADT i mere end seks måneder. Det primære endepunkt var BMD i ryggen efter 24 måneders behandling, og der blev fundet en signifikant øgning hos behandlingsgruppen på 5,6% mod et tab på 1% hos placebogruppen. Allerede efter en måneds behandling var der forskel mellem grupperne, og forskellen forblev signifikant gennem alle 36 måneder. Ligeledes blev der fundet signifikant stigning i BMD i hofteregionen og underarmen. I denosumabgruppen blev der fundet en signifikant nedsat forekomst af nye vertebrale frakturer på 1,5% mod 3,9% i placebogruppen. Doseringen af denosumab var uafhængig af nyrefunktionen, men behandling med denosumab anbefales ikke, hvis patienten har svært nedsat nyrefunktion.

Bisfosfonater

De randomiserede studier af effekten af bisfosfonater på knogletab og udvikling af osteoporose hos mænd i ADT-behandling er alle af et års varighed, og ingen studier har haft statistisk styrke til, at man kunne påvise en evt. nedsat risiko for frakturer. Pamidronat 60 mg givet intravenøst (i.v.) hver 12. uge bevarer knoglemassen uden signifikante stigninger i BMD [11]. I to studier har man anvendt 4 mg zoledronsyre givet i.v. hver tredje måned. Behandlingen medførte stigninger i BMD i den lumbale columna på 5,6% og i hoften på op til 2,5% [14, 15]. Zoledronsyre var effektivt hos både mænd, der havde fået ADT i mindre end et år, og hos mænd, der havde fået ADT i mere end et år [15]. En enkelt dosis zoledronsyre a 4 mg givet i.v. bevirkede ligeledes en øgning i BMD i ryg-



TABEL 1

Forslag til behandling med calcium og D-vitamin ved prostatacancer og forebyggelse og behandling af osteoporose.

Behandlingsmål: S-25-hydroxy-vitamin D over 75 nmol/l og daglig indtagelse af 800-1.000 mg calcium (kost og tilskud)
Beregn calciumindhold i kosten som følger:
1 dl mælk eller surmælksprodukt: ca. 100 mg
1 skive ost (ca. 20 g): 150 mg
Øvrig kost: 200 mg
D-vitamin-tilskud:
< 25 nmol/l: 50-75 mikrogram dagligt
25-50 nmol/l: 25-50 mikrogram dagligt
> 50 nmol/l: 25 mikrogram dagligt
D ₃ -vitamin-tabletter i håndkøb: 5, 10, 20, 25, 30, 35, 38 mikrogram
D ₃ + calcium i mange kombinationer: f.eks. calcium 400-500 mg tilsat 5, 10, 19, 20, 25, 30, 35 og 38 mikrogram D-vitamin
Calcium og D-vitamin indtages til et måltid (2 tabletter fordeles på 2 måltider). D-vitamin-tabletterne kan indtages en gang dagligt
Kontrol af S-25-hydroxy-vitamin D kun hos patienter, der tidligere har fået påvist D-vitamin-mangel. Kontrol tidligst efter 3 måneder

gen på 4% efter et år hos mænd uden osteoporose, samtidig sås et tab på 3,1% hos placebogruppen [16]. I to studier har man anvendt alendronat 70 mg pr. uge indtaget per os [17, 18] i et år med sammenlignelige stigninger i BMD i ryggen på 3,7% og på 1,6% i hoften. I det ene studie [17] blev deltagerne randomiseret igen efter et år [19] mhp. at fortsætte i alendronatbehandling eller ophøre. Den oprindelige placebogruppe fik i det andet år alendronat. Det andet behandlingsår med alendronat gav en fortsat stigning i BMD i hofte og ryg. Ophør med alendronat resulterede i et knogletab i armen, men stabilisering af BMD i ryg og hofte. Ingen studier har inkluderet patienter med T-score < -3, og i to studier havde patienterne normal BMD [15, 16].

Der er ingen studier, hvor man sammenligner effekten af de forskellige bisfosfonater. Alendronat kræver peroral fastende indtagelse en gang om ugen og må ikke tages sammen med anden medicin, men har været anvendt klinisk i mere end 15 år og er billigt. Komplians ved perorale behandlinger er lavere end komplians ved parenteralt administrerede behandlinger. Den lidt lavere dosis af zoledronsyre (4 eller 5 mg årligt) er anbefalet ud fra et forebyggelses-synspunkt, da langtidseffekterne af bisfosfonater endnu ikke er fastlagt. Højere doser af zoledronsyre med tættere doseringsinterval anvendes primært hos patienter med knoglemetastaser. Bisfosfonater udskilles renalt, og patienterne skal derfor have en kreatinin-clearance på over 35 ml/min. Pamidronat kan pga. kort virkningsvarighed ikke anbefales. Ved bi-

virksomheder af peroral bisfosfonat på grund af ulcus-sygdom eller gastritis er denosumab eller i.v. givet zoledronsyre alternativer.

Selektive østrogenreceptormodulatorer

Der er udført to studier med SERM hos mænd. Det ene med raloxifen 60 mg pr. dag og opfølgning i et år, hvor der blev fundet en lille stigning i BMD i ryg og hofter i forhold til hos placebogruppen. Det andet med toremifene 80 mg pr. dag i to år med lille stigning i BMD i ryggen i forhold til hos placebogruppen, men signifikant lavere incidens af vertebrale frakturer i behandlingsgruppen. Knap 1.400 personer indgik i studiet [20].

KONTROL

Intervaller mellem DXA (Figur 1) er vejledende og i henhold til bl.a. kliniske retningslinjer fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab [10], men også ud fra det synspunkt at faldet i BMD er størst det første år efter påbegyndelse af ADT. Der kan være grund til at fremskynde kontrolskanninger, hvis der fremkommer nye risikofaktorer for osteoporose.

KONKLUSION

Vi har foreslået en algoritme for behandling og opfølgning af osteoporose hos mænd, der har prostatacancer uden knoglemetastaser og får ADT. Vi foreslår, at man bør overveje en DXA så tidligt i forløbet som muligt. Ved prostatacancer og osteoporose er denosumab den bedst dokumenterede behandling, da RCT har vist nedsat risiko for frakturer hos denne patientkategori.

KORRESPONDANCE: Pia A. Eiken, Kardiologisk-endokrinologisk Afdeling H, Hillerød Hospital, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød. E-mail: piei@hih.regionh.dk

ANTAGET: 7. juli 2011

FØRST PÅ NETTET: 12. september 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Studiet er støttet af Kaptajnløjtnant Harald Jensen og Hustrus Fond.

LITTERATUR

1. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82.
2. Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007;100:749-54.
3. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int* 2009;104:800-5.
4. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6410-7.
5. Morote J, Orsola A, Abascal JM et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 2006;175:1679-83.
6. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol* 2010;10:9.
7. Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol* 2010;184:918-23.
8. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-64.

9. Melton LJ 3rd, Alothman KI, Khosla S et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003;169:1747-50.
10. Reinmark L, Abrahamsen B, Ejersted C et al. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. Gentofte: Dansk Knoglemedicinsk Selskab, 2009.
11. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948-55.
12. Gilbert R, Martin RM, Beynon R et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:319-40.
13. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
14. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-12.
15. Bhoopalani N, Campbell SC, Moritz T et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2009;182:2257-64.
16. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H 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;25:1038-42.
17. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-24.
18. Planas J, Trilla E, Raventos C et al. Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int* 2009;104:1637-40.
19. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:4426-34.
20. Smith MR, Morton RA, Barnette KG et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010;184:1316-21.