

Medicinsk behandling af osteoporose hos mænd

Pia A. Eiken^{1,2} & Peter Vestergaard^{3,4}



STATUSARTIKEL

- 1) Kardiologisk, Nefrologisk, Endokrinologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital Hillerød
- 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- 3) Klinisk Institut, Aalborg Universitets-hospital
- 4) Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V03150220

Forebyggelse af nye frakturer er det primære mål i behandlingen af osteoporose.

Osteoporose ses i tiltagende grad hos mænd, og efter 50-årsalderen rammes ca. hver femte. Diagnosen stilles sent og ofte efter en lavenergifraktur. Dødeligheden efter en hoftefraktur er højere hos mænd end hos kvinder. Sekundære årsager (f.eks. rygning) til osteoporose findes hyppigt, og dem skal der interverneres overfor. Denne artikel omhandler medicinsk behandling af osteoporose hos mænd med vægt på danske kliniske retningslinjer. Endepunkterne i undersøgelserne er enten knogletæthed (knoglemineraldensitet (BMD)) målt med DXA-skanning) eller frakturer (**Tablet 1**). Behandling af osteoporose hos mænd med prostatacancer er tidligere beskrevet [27], og behandling med testosteron eller væksthormon ved mangel gennemgås ikke.

BISFOSFONATER

Tablet alendronat 70 mg/uge eller risedronat 35 mg/uge er førstevalgsbehandling i Danmark.

Alendronat

Der er udført tre studier med alendronat 10 mg dagligt, heraf er de to placebokontrollerede [1, 2], og et er udført over for alfacalcidol et mikrogram dagligt [3], og i alle fandt man større stigninger i BMD i columna lumbalis og femur hos de behandlede patienter end hos de patienter, der fik placebo eller alfacalcidol. Den største stigning i BMD blev fundet inden

for det første år af behandlingen, og BMD fortsatte med at stige uden at nå et plateau efter tre års behandling [2, 3]. I et studie fandt man en signifikant 57% reduktion af vertebrale frakturer i alendronatgruppen i forhold til alfacalcidolgruppen efter tre års behandling [3].

Risedronat

I to studier indgik japanske mænd over 65 år med hhv. hemiplegi efter slagtilfælde [4] eller parkinsonisme [5]. Det primære endepunkt var hoftebrud. Med mange fald i begge studier (20% [4] til 36% [5]) fandt man en signifikant reduktion i hoftebrud i hemiplegistudiet med 81% i behandlingsgruppen. En medvirkende grund til fundet kan være, at patienterne havde nedsat 25 hydroxy-D-vitaminsniveau på 23 nmol/l (normalområde > 50 nmol/l) [4]. BMD viste en stigning i behandlingsgruppen og et fald i placebogruppen [4, 5]. I et åbent randomiseret studie, hvor deltagerne fik 5 mg risedronat dagligt, var der allerede efter et års behandling en reduktion i nye vertebrale frakturer [6], og efter to års behandling var der fortsat signifikant reduktion i nye vertebrale frakturer på 61% (primære endepunkt) og nonvertebrale frakturer på 45% [7]. Efter to års behandling med risedronat som ugetablet (35 mg) var BMD (primære endepunkt) i columna steget med 4,5% i den behandlede gruppe. Stigningen i BMD i hoften var mindre [8]. I en toårig åben forlængelse af studiet fik alle (n = 218) 35 mg risedronat om ugen samt calcium og D-vitamin. BMD i ryggen fortsatte med at stige i gruppen, der fik i alt fire års behandling, med 7,9%. Hos gruppen, der havde fået placebo i de første to år, steg BMD i ryggen og hoften med 6,3% ved risedronatbehandling, og efter fire år var der ingen forskel mellem grupperne [9].

Ibandronsyre

I et studie af et års varighed har man undersøgt effekten af 150 mg ibandronsyre givet én gang om måneden. Det primære endepunkt var ændringer i ryggenes BMD, som steg med 3,5% fra *baseline* [10]. I et åbent prospektivt 24-månedersstudie blev 19 mænd med osteoporose behandlet med intravenøst givet (i.v.) ibandronsyre, 3 mg hver tredje måned, og der blev bl.a. taget biopsier fra hoftekammen ved *baseline* og efter 24 måneder. Efter 24 måneder var BMD i ryg-





TABEL 1

Ændringer i knoglemineraldensitet og frakturer hos mænd, der er behandlet for osteoporose.

Medicin	Tilskud af kalk, mg og/eller D-vitamin, IE	Studie-design/-varighed, mdr.	Mænd, n/ mid-delalder, år	Ændringer i BMD målt ved DXA-skanning, %					Vertebrale frakturer/tidligere fraktur ved baseline, %	Nye frakturer, vertebrale/non-vertebrale, n	Lavt testosteron-niveau ved baseline, %	Bemærkninger
				ryg	lårbens-hals	total hofte	radius	metacarp				
T. alendronat 10 mg/dag	500/400	RCT/24	146/63	7,1 ^{a,b}	2,5 ^{a,b}	3,1 ^{a,b}	-	-	49/-	1 ^a /6	36	-
T. placebo [1]			95/63	1,8 ^b	-0,1	0,6	-	-	52/-	3 ^a /5		
T. alendronat 10 mg/dag	1.000/0	RCT/36	39/57	8,8 ^{a,b}	4,2 ^{a,b}	3,9 ^{a,b}	-	-	-/67	-/-	0	-
T. placebo [2]			38/57	-1,2 ^a	-1,2	-0,3	-	-	-/74	-/-		
T. alendronat 10 mg/dag	500/0	RCT/36	68/53	11,5 ^{a,b}	5,8 ^{a,b}				54/-	7 ^a /6	0	-
T. alfacalcidol 1 µg/dag [3]			66/53	3,5 ^a	2,3 ^a				53/-	16/8		
T. risedronat 2,5 mg/dag	0/0	RCT/18	140/76	-	-	-	-	Nonhemi-plegicide: 3,3 ^b Hemi-plegicide: 2,5 ^b	Alle med fraktur ekskluderet ved baseline	-/2 ^e (hoftebrud)	-	Alle havde slagtilfælde og hemiplegi
T. placebo [4]			140/76	-	-	-	-	Nonhemi-plegicide: -2,0 Hemiplegicide: -3,5		-/10 (hoftebrud)		
T. risedronat 2,5 mg/dag	0/1.000	RCT/24	121/71	2,2 ^b	-	-	-	-	Alle med nonvertebrale frakturer ekskluderet ved baseline	-/12 (hoftebrud)	-	Alle havde parkinsonisme
T. placebo [5]			121/71	-2,9	-	-	-	-		-/37 (hoftebrud)		
T. risedronat 5 mg/dag	1.000/800	RCT/24 ^c	Risedronat: 158/56	6,5 ^b	3,2 ^b	4,4 ^b	-	-	53/-	14 ^d /18 ^d	Kunne indgå, men ikke hvor mange	Alle, der fik alfacalcidol i kontrolgruppen, havde vertebrale frakturer
T. alfacalcidol 1 µg/dag eller T. calcium og D-vitamin [6, 7]	500/0 eller 1.000/800		Alfacalcidol og calcium: 158/58	2,2	0,6	0,4	-	-	51/-	35/33		
T. risedronat 35 mg/uge	1.000/400-500	RCT/24	191/60	6,0 ^{a,b}	1,6 ^{a,b,e}	1,7 ^{a,b,e}	-	-	34/-	2/0	9	-
T. placebo [8, 9]			93/62	1,4	0,5	0,2	-	-	35/-	0/0		
T. lbandronsyre 150 mg/md.	1.000/400	RCT/12	85/64	3,5 ^{a,b}	1,2 ^{a,b}	1,8 ^{a,b}	-	-	-/48	1 ^a /2	6	-
T. placebo [10]			47/65	0,94	-0,2	-0,3	-	-	-/32	2 ^a /0		
I.v. lbandronsyre 3 mg/3. md. [11]	-/-	Prospektivt/24	19/53	3,3 ^a	1,9 ^a	5,6 ^a			32/74	1/1	10	-
I.v. lbandronsyre 2 mg/3. md.	500/400	RCT/12	17/45	-2,1 ^{e,b}	-9,5 ^{e,b}	-	-	-	13/0	2/0	-	Alle var hjerte-transplanteret
I.v. placebo [12]			18/43	-25	-23	-	-	-	6/0	9/0		
I.v. zoledronat 5 mg/år	1.000-1.500/400-800	RCT/19 ^a	248/73	-	3,8 ^{a,b}	2,0 ^{a,b}	-	-	-/100	16 ^a	-	Alle havde hoftebrud
I.v. placebo [13, 14]			260/73	-	0,7	-1,8	-	-	-/100	20 ^a		

TABEL 1, FORTSAT

Medicin	Tilskud af kalk, mg og/eller D-vitamin, IE	Studie-design/-varighed, mdr.	Mænd, n/ mid-delalder, år	Ændringer i BMD målt ved DXA-skanning, %					Vertebrale frakturer/tidligere fraktur ved baseline, %	Nye frakturer, vertebrale/non-vertebrale, n	Lavt testosteron-niveau ved baseline, %	Bemærkninger
				ryg	lårbens-hals	total hofte	radius	metacarp				
I.v. zoledronat 5 mg/år	1.000-1.500/800-	RCT/24	558/66	7,7 ^{a,b}	3,4 ^{a,b}	2,3 ^{a,b}	-	-	31/-	9 ^a /5	5	
I.v. placebo [15]	1.200		611/66	1,6 ^a	0,1	0,2	-	-	33/-	28/8		
I.v. zoledronat 5 mg/år + t. placebo	1.000/800-1.000	RCT/24	154/65	6,1	3,3 ^e	2,2 ^e	-	-	-/64	4/0	8	-
I.v. placebo + alendronat 70 mg/uge [16]			148/64	6,2	2,9 ^e	2,8 ^e	-	-	-/70	6/0		
s.c. denosumab 60 mg/6. md.	≥ 1.000/≥ 800	RCT/12	121/65	5,7 ^b	2,1 ^b	2,4 ^b	0,6 ^b	-	25/39	0/1	12	-
S.c. placebo [17]			121/65	0,9	0,0	0,3	-0,3	-	21/40	1/2		
Pulver strontiumranelat 2 g/dag	1.000/800	RCT/24 ^h	174/73	9,7 ^{a,b}	4,4 ^{a,b}	3,7 ^{a,b}	-	-	31/12	7/0	3	-
Pulver placebo [18]			87/73	2,0	1,1	0,1	-	-	25/10	5/0		
Pulver strontiumranelat 2 g/dag	1.200/800	RCT/12 ^c	76/60	5,8 ^k	-	3,5 ^k	-	-	100/100	4/3	0	Alle havde rygfrakturer
Alendronat 70 mg/uge [19]			76/60	4,5	-	2,7	-	-	100/100	4/6		
S.c. teriparatid 32 µg/dag	1.500/400	RCT/18	10/55	13,5	2,9	-	-1,2	-	-/90	1/-	0	-
S.c. placebo [20]			13/50	1 ^e	-0,5 ^e	-	1 ^e	-	-/70	2/-		
S.c. teriparatid 20 µg/dag	1.000/400-1200	RCT/11 (2-15)	151/59	5,9 ^b	1,5 ^b	1,2	0,5	-	-	0/2	49	-
S.c. teriparatid 40 µg/dag			139/58	9,0 ^b	2,9 ^b	2,3 ^b	0,5	-		0/1		
S.c. placebo [21]			147/59	0,5	0,3	0,5	-0,4	-		0/3		
T. risedronat 2,5 mg/dag ⁱ	500-1.000/400	RCT/12	25/59	0,3 ^e	-0,4 ^e	-	-	-	38/-	0/0	-	Alle fik glukokortikoidbehandling
T. risedronat 5 mg/dag ⁱ			27/59	0,8 ^{b,e}	1,8 ^{b,e}	-	-	-	47/-	1/0		
T. placebo ⁱ			25/55	-3,4 ^a	-3,3 ^b	-	-	-	37/-	4/0		
T. risedronat 2,5 mg/dag			36/59	2,1 ^{a,e}	-0,4 ^e	-	-	-	Data for hele gruppen samlet	0/0		
T. risedronat 5 mg/dag			36/59	4,8 ^a	2,1 ^a	-	-	-		2/0		
T. placebo [22]			35/55	1	-0,1	-	-	-		5/0		
S.c. teriparatid	1.000/800-1.200	RCT/18	45/58	6,9 ^b	1,5 ^b	2,1	-	-	33/44	0/0	-	Alle fik glukokortikoidbehandling
T. risedronat [23]			47/55	3,3	-1,10	1,0	-	-	38/34	0/5		

FORTSÆTTES →

TABEL 1, FORTSAT

Medicin	Tilskud af kalk, mg og/eller D-vitamin, IE	Studie-design/-varighed, mdr.	Mænd, n/ mid-delalder, år	Ændringer i BMD målt ved DXA-skanning, %					Vertebrale frakturer/tidligere fraktur ved baseline, %	Nye frakturer, vertebrale/non-vertebrale, n	Lavt testosteron-niveau ved baseline, %	Bemærkninger
				ryg	lårbens-hals	total hofte	radius	metacarp				
I.v. zoledronsyre 5 mg/år ⁱ	1.000/400-1.200	RCT/12	38/59	2,5 ^b	1,4	1,1 ^b	-	-	-/-	2/0	-	Alle fik glukokortikoidbehandling
T. risedronat 5 mg/d ⁱ			40/63	-0,2	0	-0,4	-	-	-/-	1/0		
I.v. zoledronsyre 5 mg/år ⁱ			75/56	4,7 ^b	1,3	1,8 ^b	-	-	-/-	Frakturer dækker alle forsøgsdeltagere		
T. risedronat 5 mg/d ⁱ [24]			77/53	3,3	0,4	0,2	-	-	-/-			
T. risedronat 35 mg/uge + s.c. placebo	500/400	RCT/18	10/54	3,8 ^a	0,5	0,8	0 ^e	-	0/0	0/0	Ekskluderet, medmindre mændene var i testosteronbehandling	-
T. placebo + s.c. teriparatid 20 µg/dag			9/52	5,7 ^a	3,9	0,3	0 ^e	-	33/0	0/0		
T. risedronat 35 mg/uge + s.c. teriparatid 20 µg/dag [25]			10/57	7 ^a	8,5 ^{a,n}	3,7 ^{a,m}	-1,6 ^a	-	40/20	0/1		
T. alendronat 10 mg/dag	1.000-1.200/400	RCT/30 ^p	28/58	7,9	3,2	4,8	1 ^m	-	-/-	-/-	-	-
S.c. teriparatid 40 µg/dag ^p			20/57	18,1 ^{k,l}	9,7 ^{k,l}	6,4	-0,8	-	-/-			
T. alendronat + s.c. teriparatid ^p 40 µg/dag [26]			25/58	14,8 ^s	6,2	5,3	1 ^m	-	-/-			

BMD = knoglemineraldensitet; IE = internationale enheder; i.v. = intravenøst; RCT: = randomiseret kontrolleret studie; s.c. = subkutant; t. = tablet.

a) Signifikant forskellig fra *baseline*. b) Signifikant forskellig fra placebo/kontrol. c) Åbent studie. d) Signifikant færre frakturer i alendronatgruppen. e) Tal aflæst fra figur. f) Signifikant færre hoftebrud i risedronatgruppen. g) Medianfollowuptid til primære endepunkt. h) Middel behandlingsvarighed 19 mdr. i) Glukokortikoid i ≤ 3 mdr. ≥ 7,5 mg/dag. j) Glukokortikoid i > 3 mdr. ≥ 7,5 mg/dag. k) Signifikant større end alendronat. l) Signifikant større end kombination af alendronat og teriparatid. m) Signifikant større end teriparatid. n) Signifikant større end risedronat. o) Glukokortikoid ≥ 6 mdr. ≥ 7,5 mg/dag. p) Teriparatid påbegyndt efter 6 mdr. q) Kliniske vertebrale frakturer, vurderet også ved røntgen af columna. r) Ikkekliniske frakturer (fundet ved røntgen). s) Signifikant færre frakturer i zoledronsyregruppen. t) Signifikant færre frakturer i risedronatgruppen.

gen og hoften steget. Knoglebiopsierne viste en øgning i såvel kortial som trabekulær knogle [11]. Hjertettransplantation og efterfølgende immunsuppressiv behandling (herunder glukokortikoid) er forbundet med et stort knogletab [12]. I.v. givet ibandronsyrebehandling påbegyndt i forbindelse med en hjerte-transplantation og givet hver tredje måned over et år forhindrede det store knogletab, der sås i placebo-gruppen. Nye vertebrale frakturer i ryggen forekom hos 53% i kontrolgruppen og hos 13% i ibandronsyregruppen (en relativ risikoreduktion på 75%, $p = 0,02$). 88% af de vertebrale frakturer forekom inden for det første halve år efter hjertettransplantationen.

Zoledronsyre

Zoledronsyre (5 mg) givet i.v. årligt er registreret til

behandling af osteoporose hos mænd. Resultaterne fra et stort studie med 508 mænd og 1.619 kvinder, der for nylig var blevet opereret for lavenergihoftebrud [13], viste en reduktion af kliniske frakturer (det primære endepunkt) med 35%, men antallet af frakturer hos mænd var for lille til at vise en forskel mellem grupperne [14, 15]. For BMD (det sekundære endepunkt) bedømt efter 24 måneder blev der påvist en øgning på 3,6% i hoften hos de patienter, som blev behandlet med zoledronsyre. Det svarer til den effekt, der er observeret hos postmenopausale kvinder [14]. I et stort 24-månedersstudie med 1.199 mænd var det primære endepunkt nye frakturer i columna [15]. Efter 24 måneder forekom der færre frakturer i zoledronsyregruppen (1,6%) end i placebo-gruppen (4,9%), hvilket er en relativ risiko-reduktion på 67%.



FAKTABOKS

Tablet alendronat 70 mg/uge eller risedronat 35 mg/uge er førstevalgsbehandling ved osteoporose.

Ved svær osteoporose med vertebrale sammenfald bør patienten vurderes mhp. teriparatidbehandling.

Hvis der er bivirkninger af tabletbehandling, kan denosumab givet subkutant eller bisfosfonater givet intravenøst overvejes.

Ved glukokortikoidbehandling (over 5 mg prednisolon dagligt i mere end tre måneder) er grænsen for farmakologisk intervention T-score < -1 standarddeviation og ikke -2,5 standarddeviationer.

Monitorer knogletætheden hvert 2.-3. år ved hjælp af DXA-skanning.

Allerede efter et års behandling var der signifikant færre rygfrakturer i zoledronsyregruppen.

SAMMENLIGNING MELLEM BISFOSFONATER

I et studie er det undersøgt, om en årlig infusion af zoledronsyre (5 mg) var noninferiør i forhold til ugentlig alendronat (70 mg) for den procentuelle ændring i lænderyg-BMD ved efter 24 måneder sammenlignet med *baseline* [16]. Man fandt identiske stigninger i BMD i begge grupper (6%).

Denosumab

Denosumab er registreret til behandling af osteoporose hos mænd; der gives 60 mg subkutant (s.c.) hvert halve år. Efter 12 måneder havde denosumabgruppen øget BMD i alle målte områder i forhold til placebogruppen [17]. Efter det første års behandling fortsatte mændene i et åbent studie i yderligere 12 måneder, hvor alle fik denosumab [28]. BMD fortsatte med at stige, og efter 24 måneders behandling var ændringer fra *baseline* signifikante på 8% i columna lumbalis, 3,4% i lårbenshalsen og 0,7% i den distale radius. Gruppen, der skiftede fra placebo til denosumab og fik dette i 12-24 måneder, havde stigninger i BMD, der var sammenlignelige med stigningerne hos gruppen, der havde fået behandling med denosumab i første år.

Strontiumranelat

Strontiumranelat 2 g pr. dag er en behandlingsmulighed til mænd med svær osteoporose. I et toårigt studie med analyse af ryggens BMD efter ét år [18] (det primære endepunkt) blev der observeret en stigning i behandlingsgruppen i forhold til placebogruppen, og forskellen øgedes til slutningen af studiet. Der blev observeret mindre stigninger i hofte-BMD efter 12 måneder og 24 måneder (det sekundære endepunkt) i behandlingsgruppen forhold til placebogruppen.

Der har dog været rejst tvivl om den kardiovaskulære sikkerhed ved behandling med strontium.

Strontiumranelat eller alendronat

Strontiumranelat 2 g dagligt eller alendronat 70 mg en gang ugentligt er undersøgt hos mænd med vertebrale frakturer og meget lav T-score (-3,5 standarddeviationer (SD)) i ryggen [19]. Efter et års behandling var BMD i ryg og hofte forventeligt signifikant højere i strontiumranelatgruppen end i placebogruppen, da strontium har en højere molekylvægt end calcium, hvorfor indlejringen af strontium i knoglevævet fører til en større afsvækning af røntgenstrålerne ved en DXA-skanning.

Teriparatid

Teriparatid 20 mikrogram s.c. pr. dag er registreret til behandling af osteoporose hos mænd i maksimalt to år. Mænd med osteoporose blev randomiseret til 32 mikrogram teriparatid s.c. dagligt eller placebo. Efter 18 måneder steg BMD i både columna (13,5%) og lårbenshalsen (2,9%) i forhold til kontrolgruppen. *Baseline*-T-score i ryggen var -3,5 SD, og efter behandling sås en stigning med godt én SD til et T-score på -2,4 [20]. Mændene, der fik placebo, blev tilbudt 18 måneders teriparatidbehandling, og de, der oprindeligt havde fået teriparatid, blev tilbudt yderligere 12 måneders behandling – i alt 30 måneders teriparatidbehandling [29]. Herefter blev mændene tilbudt bisfosfonater i 12 måneder; godt halvdelen valgte dette. De, der fortsatte med bisfosfonat, havde en fortsat stigning i BMD, hvorimod de, der ophørte med teriparatid (og ikke fik bisfosfonat), havde et signifikant tab af BMD. Resultaterne af studiet bekræftede vigtigheden af at fortsætte med antiresorptiv behandling efter teriparatidbehandling. I alt 437 mænd indgik i et studie med daglig injektion s.c. med placebo, 20 mikrogram teriparatid s.c. eller 40 mikrogram teriparatid s.c. [21]. Forsøget blev stoppet efter en middebehandlingsstid på 11 måneder pga. fund af osteosarkom hos rotter i et toksikologisk rutineforsøg (ikke fundet hos mennesker). Ved afslutningen af forsøget var BMD i lænden steget med henholdsvis 5,9% (20 mikrogram) og 9,0% (40 mikrogram), og begge grupper havde signifikant højere BMD end placebogruppen. I hofte var stigningen i BMD væsentlig mindre [21].

BEHANDLING AF GLUKOKORTIKOIDINDUCERET OSTEOPOROSE

Et studie var placebokontrolleret [22], og to var afprøvning af to forskellige behandlingsregimer (af etiske grunde uden placebo) [23, 24]. Påbegyndelse af glukokortikoidbehandling fører til et signifikant

knogletab, som ikke hindres af tilskud af calcium og D-vitamin [22], men hindres af risedronat 5 mg/dag. Teriparatid 20 mikrogram s.c. dagligt eller tablet risedronat 35 mg/uge i 18 måneder, hvor alle mænd var i glukokortikoidbehandling i mindst tre måneder [23], viste efter 18 måneder, at trabekulær BMD vurderet ved kvantitativ CT (det primære endepunkt) steg i begge grupper og var større i teriparatidgruppen end i risedronatgruppen med hhv. 16,3% og 3,8%. I et 12-månedersstudie øgede zoledronsyre BMD mere end risedronat i lænderygsøjlen og hoften [24] hos patienter, der havde fået både mindre og mere end tre måneders glukokortikoidbehandling.

KOMBINATIONSBEHANDLING

Det er ikke en anbefaling at kombinere anabol og antiresorptiv behandling. Hos mænd er der udført to studier med denne behandling. Ved 18 måneders behandling med risedronat (35 mg pr. uge), teriparatid (20 mikrogram s.c. pr. dag) eller en kombination af begge [25] var det primære endepunkt ændringer i ryggens BMD, og i alle grupperne steg BMD 4-7% fra *baseline*, men der var ingen forskelle mellem grupperne. I et 30-månedersstudie blev mænd randomiseret til enten 10 mg alendronat dagligt, teriparatid eller en kombination af begge. Af etiske grunde var studiet ikke dobbeltblindet. Efter en indkøringsperiode på seks måneder, hvor alle fik alendronat, blev teriparatidbehandling påbegyndt [26]. BMD i ryggen og lårbenshalsen steg mere i teriparatidgruppen med hhv. 18,1% og 9,7% end de to andre grupper. Konklusionen af studiet var skuffende, da det så ud som om, alendronat hæmmede teriparatids effekt.

KNOGLEMARKØRER

Tabel 2 viser ændringen i knoglemarkører ved ovenstående behandlinger. Selvom knoglemarkører endnu ikke indgår som rutine, anbefales det at bruge serumprokollagen type I N-propeptid som markør for knogleformation og serum-C-terminal telopeptid type I-kollagen som markør for knogleresorption [30].

DISKUSSION

Der er evidens for, at både antiresorptiv (bisfosfonater, denosumab og strontiumrelat) og anabol (teriparatid) behandling hos mænd har gunstig effekt på knoglemassen (Tabel 1 og Tabel 3). Studierne er generelt små, og derfor har man kun i få kunnet påvise en reduktion af vertebrale frakturer for zoledronsyre og risedronat [6, 7, 15] og hoftebrud for risedronat [4] som primære effektmål. Som sekundære endepunkt har man kunnet påvise en reduktion af vertebrale frakturer for alendronat, ibandronsyre og denosumab (kun hos mænd med prostatacancer) [3, 12,

TABEL 2

Behandling af osteoporose hos mænd. Signifikante ændringer i knoglemarkører ved afslutningen af studierne for antiresorptiv og anabol behandling i forhold til placebo og/eller *baseline*.

Medicin	Knogleresorption	Knogleformation
Alendronat	↓: U-NTX [6], S-CTX [18]	↓: S-BSAP [6, 18], S-PINP [18]
Risedronat	↓: S-CTX [9, 10], U-NTX [10], U-PYD [8, 9]	↓: S-BSAP [10, 25], S-PINP [26]
Ibandronsyre	↓: S-CTX [12], S-TRACP 5b [14]	↓: S-BSAP [12, 24], S-PINP [13], S-OC [13, 14]
Zoledronsyre	↓: S-CTX [17, 18, 26], U-NTX [17, 18]	↓: S-PINP [17, 18, 26], S-BSAP [17, 18]
Denosumab	↓: S-CTX [19]	–
Strontiumrelat	↓: S-CTX [21]	↑: S-BSAP [21]
Teriparatid	↑: U-PYD [22], U-NTX [22, 24], U-DPD [24], S-CTX [28]	↑: S-BSAP [22, 24], S-OC [22], S-PINP [28]

BSAP = knoglespecifik alkalisk fosfatase; CTX = C-terminalt telopeptid type I-kollagen; DPD = deoxy-pyridinolin; NTX = N-telopeptid-kollagen; OC = osteocalcin; PINP = prokollagen type I N-propeptid; PYD = pyridinolin; S = serum; TRACP = tartratresistent sur fosfatase; U = urin.

TABEL 3

Dokumenteret evidens af medicinsk behandling af osteoporose hos mænd: signifikante effekter på frakturer og knoglemineraldensitet.

Generisk navn	Effekt			
	reduktion i columnafakturer	reduktion i hoftefrakturer	stigning i BMD	steroidinduceret osteoporose, stigning i BMD
Alendronat	(+) ^b		+	
Risedronat	+ ^c	+	+	+
Ibandronsyre ^a	(+) ^b		+	
Zoledronsyre	+		+	+
Strontiumrelat			+	
Denosumab	(+) ^{b, d}		+	
Teriparatid			+	+

BMD = knoglemineraldensitet. a) Ikke registreret til behandling af osteoporose hos mænd.

b) Sekundært endepunkt. c) Åbent randomiseret studie. d) Kun mænd med prostatacancer.

27] samt nonvertebrale frakturer for risedronat [7]. Førstevalgspræparaterne hos mænd med en risikofaktor for osteoporose og en T-score under -2,5 SD (hofte og/eller ryg) og/eller en lavenergifraktur i hofte eller ryggen er de perorale bisfosfonater alendronat eller risedronat, mens de øvrige lægemidler typisk bruges, når der er kontraindikationer, bivirkninger eller manglende behandlingsrespons på perorale bisfosfonater. Ved svær osteoporose (T-score < -3 SD og et vertebralt sammenfald > 25% inden for tre år før behandlingsstart eller to vertebrale sammenfald > 25% inden for tre år) kan der anvendes anabol behandling som førstevalg. Der anbefales samtidigt et dagligt indtag af 20 mikrogram D-vitamin og 800-1.000 mg calcium (samlet kost og evt. tilskud). Virkningen af medicin på BMD og reduktion af

frakturer hos mænd er af samme størrelsesorden som hos kvinder. De længste studier med mænd er af 3-4 års varighed, og der er således ingen studier af effekten af langvarig behandling af osteoporose hos mænd. Her må man læne sig op ad erfaringerne fra kvindestudierne. Bisfosfonater og teriparatid hindrer det knogletab, der sker i forbindelse med glukokortikoidbehandling [12, 22-24]. Ved en given T-score er frakturrisikoen højere hos glukokortikoidbehandlede end hos andre, hvorfor grænsen for farmakologisk intervention er T-score < -1 SD og ikke -2,5 SD.

SUMMARY

Pia A. Eiken & Peter Vestergaard:

Medical treatment of osteoporosis in men

Ugeskr Læger 2015;177:V03150220

One in five men over the age of 50 years will suffer an osteoporotic fracture during their lifetime, and men who sustain fractures have an increased mortality risk compared to women. Three bisphosphonates (alendronate, risendronate and zoledronic acid), denosumab, strontium ranelate and teriparatide are currently approved in Denmark for the treatment of osteoporosis in men. This review summarizes the available therapeutic options.

KORRESPONDANCE: Pia A. Eiken, Kardiologisk, Nefrologisk, Endokrinologisk Afdeling H 0652, Nordsjællands Hospital Hillerød, Dyrehavevej 29, 3400 Hillerød.
E-mail: pia.eiken@regionh.dk

ANTAGET: 12. maj 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 31. august 2015

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

LITTERATUR

- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
- Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003;73:133-9.
- Ringe JD, Dorst A, Faber H et al. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004;24:110-3.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005;165:1743-8.
- Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:911-5.
- Ringe JD, Faber H, Farahmand P et al. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26:427-31.
- Ringe JD, Farahmand P, Faber H et al. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009;29:311-5.

- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009;24:719-25.
- Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone* 2012;51:383-8.
- Orwoll ES, Binkley NC, Lewiecki EM et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* 2010;46:970-6.
- Misof BM, Patsch JM, Roschger P et al. Intravenous treatment with ibandronate normalizes bone matrix mineralization and reduces cortical porosity after two years in male osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2014;29:440-9.
- Fahrleitner-Pammer A, Pischinger-Soelkner JC, Pieber TR et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:1335-44.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
- Boonen S, Orwoll E, Magaziner J et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2084-90.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714-23.
- Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25:2239-50.
- Orwoll E, Teglbjaerg CS, Langdahl BL et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3161-9.
- Kaufman JM, Audran M, Bianchi G et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:592-601.
- Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010;60:267-72.
- Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
- Reid DM, 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.
- Reid DM, Adami S, Devogelaer JP et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
- Gluer CC, Marin F, Ringe JD et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res* 2013;28:1355-68.
- Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone* 2012;50:289-95.
- Walker MD, Cusano NE, Sliney J, Jr et al. Combination therapy with risedronate and teriparatide in male osteoporosis. *Endocrine* 2013;44:237-46.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
- Eiken PA, Langdahl BL, Eiken FL et al. Forebyggelse og behandling af osteoporose i forbindelse med behandling af ikke-metastaserende prostatacancer. *Ugeskr Læger* 2011;173:3093-6.
- Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;jc20144079.
- Kurland ES, Heller SL, Diamond B et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004;15:992-7.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.