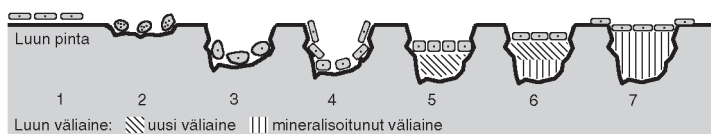


## Osteoporoosin lääkehoito

Luu on metabolisesti aktiivinen kudos, joka muodostuu orgaanisesta aineksesta (kollageeni, mukopolysakkaridit ja mukoproteiinit) sekä mineraaleista. Tärkeimmät mineraalit ovat kalsium ja fosfaatti, jotka ovat luussa kiteisenä hydroksiapatiittina. Kypsän luun toiminnallinen ja rakenteellinen perusta on monisolainen yksikkö eli osteoni. Uuden luun muodostumisen ja luun resorptiosta välillä vallitsee tasapaino. Osteoblastit ovat soluja, jotka vastaavat uuden luun muodostumisesta ja osteoklastit luun resorptiosta. Aktivoituneet osteoklastit vaeltavat tulevalle resorptiopaikalle ja fuusioituvat monitumaisiksi osteoklasteiksi. Osteoklastien luuta resorptioiva vaikutus perustuu niiden erittämään suolahappoon, jonka vaikutuksesta luun mineraali liukenee. Samalla proteaasit pilkkovat muuta jäljelle jäänyttä orgaanista väliainetta. Synteesivaiheessa osteoblastit täyttävät muodostuneen ontelon kerros kerrokselta. Kuvassa 47-1 on havainnollistettu osteoklastien ja osteoblastien toimintaa luun muodostuksessa.

Osteoporoosissa luukudoksen määrä on pienentynyt tilavuusyksikköä kohden ja sen mikroarkkitehtuurinen rakenne on häiriintynyt. Osteoporoosin seurauksena luun lujuus on heikentynyt ja alttiut murtumiin on lisääntynyt. Tavallisimpia murtumia ovat nikamien kompressiomurtumat, lonkka- ja rannemurtumat. Näistä aiheutuu vuosittain huomattavia taloudellisia menetyksiä, ja osteoporoosin ehkäisyyn pitääkin kiinnittää yhä enemmän huomiota varsinkin väestön ikääntymisen myötä. Samasta syystä aktiivisempi taudin seulonta ja lääkehoidon tarpeen arvioiminen ovat välttämättömiä.

Vaihdevuosien aiheuttama elimistön estrogeenivajaus on tärkein osteoporoosin aiheuttaja. Luukato on erityisen nopeaa vaihdevuosien jälkeisten 5–10 vuoden aikana. Osteoporoosin riskitekijät ovat varhaiset vaihdevuodet, amenorrea tai oligomenorrea nuoruudessa,



Kuva 47-1. Osteoklastien ja osteoblastien toiminta luunmuodostustapahtumassa (remodelling). 1) Lepovaihe. 2) Aktivoituneet monitumaiset osteoklastit liuottavat erittämänsä suolahapon avulla luun pintaan kuopan. 3) Makrofagit hajottavat lopun orgaanisen aineksen kuopan pohjalta. 4) Osteoblastien esiaseteita ilmestyy resorptiokuoppaan. 5) Osteoblastit erittävät uutta väliainetta. 6) Kuopan kalsifikaatio alkaa. 7) Luun mineralisaatio on täydellinen.

hento ruumiinrakenne, valkoihoinen tai aasialainen rotu, suvussa esiintynyt osteoporoosi, runsas tupakointi, vähäinen liikunta ja pitkäaikainen kortisonilääkitys.

Luumassan säilymisen kannalta aikuisiässä tärkeitä ovat fyysinen aktiivisuus, gonadaalisten steroidien taso (lähinnä estrogeeni) ja kalsiumin päivittäinen saanti. Osteoporoosin hoidossa ja ehkäisyssä on tärkeää, että päivittäinen kalsiuminsaanti on riittävä. Siksi muuhun lääkehoitoon tulee lisätä kalsium niillä, joilla ruokavalio eri sisällä riittävästi kalsiumia.

Osteoporoosin lääkehoidossa käytetään estrogeeneja, selektiivisiä estrogeenireseptorin muuntajia, bisfosfonaatteja ja kalsitoniinia. Nykyiset lääkeaineet vaikuttavat lähinnä luun resorptiota vähentävästi. Näiden lisäksi käytetään kalsiumia ja D-vitamiinia.

## Estrogeenit

Estrogeenivajauksessa menopaussin jälkeen osteoklastien lukumäärä ja aktiivisuus kiihtyy, minkä seurauksena luun resorptio lisääntyy. Mekanismina on ainakin osittain estrogeenien poisjäämisen seurauksena tapahtuva IL-1:n ja IL-6:n tuotannon lisääntyminen. Molemmat kiihdyttävät osteoklastien aktiivisuutta.

Estrogeenit ovat tehokkaita postmenopausaalisen osteoporoosin ehkäisyssä ja hoidossa. Estrogeeni lisää luun mineraalitiheyttä, hidastaa luun metaboliaa ja vähentää murtumariskiä. Teho perustuu sekä osteoklastien aktiivisuuden vähentymiseen että mahdollisesti myös luuta muodostavien osteoblastien aktiivisuuden lisääntymiseen. Luukudoksessa on estrogeenin  $ER_{\alpha}$ - ja  $ER_{\beta}$ -reseptoreita, mutta toistaiseksi niiden tehtäviä ja keskinäistä työnjakoa estrogeenivaikutuksien välittämisessä luussa ei tunneta yksityiskohtaisesti.

Postmenopausaalisilla naisilla hormonikorvaushoito on luonnollinen tapa vaikuttaa osteoporoosin kehittymiseen. Samalla vaikutaan edullisesti mm. elimistön lipiditasoihin ja voidaan vaimentaa estrogeeninpuutoksesta aiheutuvia muita oireita. Hormonikorvaushoito on tehokkainta ennen kuin osteoporoosi on kehittynyt pitkälle, joten siitä saatava hyöty on suurin alle 70-vuotiaille, mutta vanhemmallakin iällä estrogeenien vaikutukset ovat myönteisiä. Hormonikorvaushoidossa käytettyjä lääkeaineita on käsitelty luvussa 43.

## Selektiiviset estrogeenireseptorin muuntelijat (SERM)

- *raloksifeeni*
- *vaikutukset*

Raloksifeeni on tällä hetkellä ainut kliinisessä käytössä oleva selektiivinen estrogeenireseptorin muuntaja. Raloksifeeni sitoutuu voimakkaasti estrogeenireseptoriin (sekä  $ER_{\alpha}$ - että  $ER_{\beta}$ -reseptoreihin) ja vaikuttaa siten useiden geenien ekspresion säätelyyn. Estrogeenin säätelien geenien ekspresio eri kudoksissa on erilai-

## 47. Osteoporoosin lääkehoito

nen. Ralokseeni vaikuttaa siten selektiivisenä estrogeenireseptorin muuntajana joko agonistin tai antagonistin tavoin estrogeenille herkissä kudoksissa. SERM-mekanismia on kuvattu myös luvussa 43.

Raloksifeenin vaikutukset luukudokseen ovat estrogeenin kaltaiset, joskin vaikutukset ovat estrogeeneja jonkin verran vähäisempiä. Raloksifeenin on osoitettu lisäävän postmenopausaalisilla naisilla luun mineraalitiheyttä noin 2–3 % selkärangan nikamissa, reisiluun yläosassa ja koko kehossa sekä vähentävän nikamamurtumien määrää. Tehokas annos on 60 mg kerran päivässä. Suurempien annosten vaikutuksen ei ole todettu olevan parempi. Raloksifeenihoito ei vaikuta haitallisesti luun rakenteeseen eikä sen ole todettu aiheuttavan luun mineralisaatiohäiriöitä.

Raloksifeeni on aiheellinen osteoporoosin ehkäisyyn postmenopausaalisille naisille. Raloksifeeni ei sovellu menopausaalisten oireiden, kuten kuumien aaltojen hoitoon.

Raloksifeeni pienentää elimistön kokonais- ja LDL-kolesteroli-pitoisuutta, mutta ei vaikuta HDL- eikä triglyseridipitoisuuksiin. Estrogeenista poiketen raloksifeenin ei ole todettu stimuloivan kohdun limakalvoa eikä aiheuttavan kohdun limakalvon hyperplasiaa postmenopausaalisille naisille. Siksi raloksifeenihoidon aikana ei normaalisti esiinny vuotoja. Raloksifeeni ei stimuloi myöskään rintarauhas kudosta, jossa sillä on estrogeeneja antagonisoiva vaikutus. Sillä ei ole estrogeenin kaltaista vaikutusta myöskään hypotalamukseen.

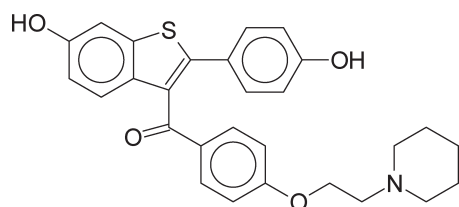
Suun kautta otettu raloksifeeni imeytyy nopeasti. Annoksesta imeytyy noin 60 %. Ensikierron metabolian osuus on merkittävä ja biologinen hyötöosuus on vain noin 2 %. Kolestyramiini vähentää merkittävästi raloksifeenin imeytymistä.

Raloksifeeni sitoutuu runsaasti (> 95 %) plasmanproteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja  $\alpha_1$ -glykoproteiiniin. Jakautumistilavuus on suuri, noin 2 300 l/kg. Alkureitin metaboliassa muodostuu kolmea eri glukunoridimetaboliittia; raloksifeeni-4-glukuronidia, raloksifeeni-6-glukuronidia ja raloksifeeni-4,6-diglukuronidia. Raloksifeenilla on enterohepaattinen kiertokulku ja sen puoliintumisaika plasmassa on noin 28 tuntia. Raloksifeeni ja sen glukunoridimetaboliitit erittyvät pääasiassa ulosteisiin, alle 6 % erittyy virtsaan.

Raloksifeenihoito lisää jonkin verran laskimotukosten vaaraa.

o käyttö

o vaiheet elimistössä



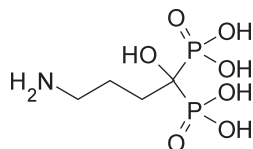
Raloksifeeni

**Valmisteita**  
Raloxifenum, raloksifeeni (Evista®)

## Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet

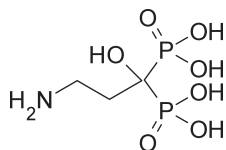
### o *haittavaikutukset*

Erityisesti hoidon alussa saattaa esiintyä verisuonten laajenemisesta johtuvia kuumia aaltoja. Muita todettuja haittavaikutuksia ovat jalkojen lihaskrampit.



Alendronaatti

### • *vaikutus*



Pamidronaatti

### • *käyttö*

### • *imeytyminen*

#### Valmisteita

*Acidum alendronicum*, alendronaatti (Fosamax®)

*Acidum etidronicum*, etidronaatti (Didronate®)

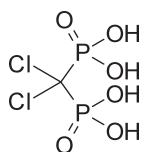
*Acidum clodronicum*, klodronaatti (Bonfos®)

*Acidum pamidronicum*, pamidronaatti (Aredia®)

*Acidum ibandronicum*, ibandronaatti (Bondronat®)

*Acidum tiludronicum*, tiludronaatti (Skelid®)

### • *jakautuminen*



Klodronaatti

## Bisfosfonaatit

Bisfosfonaatit ovat pyrofosfaatin analogeja. Ne hakeutuvat voimakkaasti luuhun ja siksi niiden vaikutukset ovat erittäin luuspesifisiä. Luussa bisfosfonaatit sitoutuvat hydroksiapatiittikiteisiin estäen niiden muodostumista ja liukenemista.

Bisfosfonaatit estävät osteoklastien toimintaa, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Osteoklastien esto hidastaa luun resorptiota, minkä seurauksena luun tiheys kasvaa ja sen lujuus paranee. Bisfosfonaatit hakeutuvat luukudoksessa ensisijaisesti kohtiin, joissa luun resorptio on aktiivista. Luun resorption hidastumisen seurauksena kalsiumin ja fosfaatin erittyminen luukudoksesta vähenee. Bisfosfonaatit näyttävät myös estävän glukokortikoidien aiheuttamaa osteoblastien ja osteosyyttien apoptoosia, mutta toistaiseksi ei tiedetä onko tällä mekanismilla kliinistä merkitystä tavallisissa osteoporoosissa.

Osteoporoosin lisäksi bisfosfonaatteja käytetään mm. Pagetin luutaudin ja pahanlaatuisiin kasvaimiin liittyvän hyperkalsemian ja osteolyyttisten metastaasien hoitoon.

Suomessa osteoporoosiin rekisteröityjä bisfosfonaatteja ovat alendronaatti ja etidronaatti. Klodronaatti, pamidronaatti ja ibandronaatti on rekisteröity hyperkalsemian hoitoon. Tiludronaatin käyttöaihe on Pagetin luutauti.

Bisfosfonaateille on ominaista huono ja vaihteleva imeytyminen ruoansulatuskanavasta (alendronaatti 0,6–0,8 %, klodronaatti 1–2 %, etidronaatti 3–4 %, tiludronaatti 2–11 %). Suun kautta otettavat bisfosfonaatit tulee ottaa tyhjään vatsaan veden kera. Ruoka vähentää merkittävästi bisfosfonaattien imeytymistä. Myös erilaisten juomien, kuten kahvin ja appelsiinimehun, on todettu vähentävän imeytymistä. Lisäksi muut lääkkeet voivat vähentää imeytymistä. Bisfosfonaatit muodostavat divalenttien kationien kuten kalsiumyhdisteiden kanssa komplekseja. Tällöin imeytyminen estyy lähes täydellisesti.

Imeytymisen jälkeen osa bisfosfonaattiannoksesta hakeutuu nopeasti luukudokseen. Osa annoksesta eliminoituu muuttumattomana muutaman tunnin tai vuorokauden kuluessa virtsaan. Luukudokseen hakeutuneen bisfosfonaatin eliminaationopeuden ratkaisee luun metabolian aktiivisuus. Tavallisesti luuhun inkorporoituneen bisfosfonaatin eliminaation puoliintumisaika on vuosia. Koska bisfosfonaatit hakeutuvat luukudokseen ja niiden terapeuttinen vaikutus-

## 47. Osteoporoosin lääkehoito

paikka on luu, ei plasman bisfosfonaattipitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välillä ole korrelaatiota.

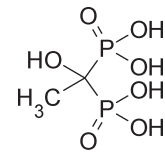
Bisfosfonaatit eivät metaboloitu ja ne erittyvät pääasiassa (> 95 %) virtsaan.

Suun kautta otettavien bisfosfonaattien tavallisimmat haittavaikutukset ovat gastrointestinaalisia. Aminobisfosfonaateilla (alendronaatti) gastrointestinaalisia haittavaikutuksia on jonkin verran enemmän. Alendronaattihoidon aikana on esiintynyt myös vakavia haittavaikutuksia, kuten ruokatorven eroosiota. Siksi alendronaatti tulee nauttia pystyasennossa, ja lääkkeen ottamisen jälkeen on oltava pystyasennossa vähintään ½ tuntia.

Alendronaatin on todettu lisäävän luun mineraalitiheyttä nikamisassa (8–9 %), reisiluun kaulassa (5–6 %) ja reisiluun sarvennoisessa (7–8 %) (kuva 47-2). Alendronaatin on todettu myös vähentävän nikamamurtumien, reisiluun kaulan murtumien ja rannemurtumien määrää. Hoitoannos on 10 mg kerran päivässä.

Myös etidronaatti lisää luun mineraalitiheyttä ja vähentää murtumia. Etidronaatin on todettu suurina annoksina aiheuttavan luun mineralisaatiohäiriötä, siksi sitä annetaan syklistesti kolmen kuukauden jaksoissa, 14 päivää etidronaattia 400 mg/vrk ja 76 päivää kalsiumtabletteja 500 mg/vrk.

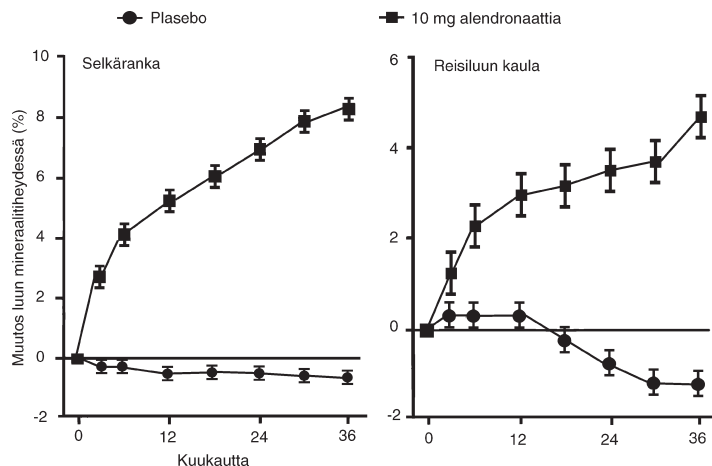
- erityis
- haittavaikutukset
- alendronaatti
- etidronaatti



Etidronaatti

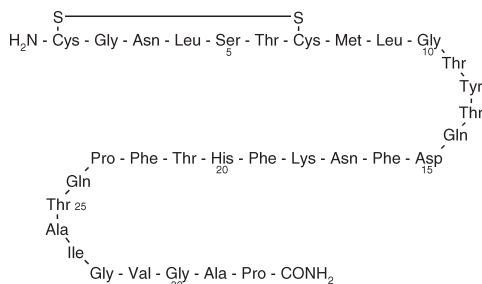
## Kalsitoniini

Kalsitoniinia syntyy kilpirauhasen parafollikulaarisissa C-soluissa. Kalsitoniini on 32 aminohaposta koostuva polypeptidi (kuva 47-3). Hyperkalsemia lisää kalsitoniinin eritystä vaikuttamalla suoraan



Kuva 47-2. Alendronaatin ja lumelääkkeen vaikutukset postmenopausaalisilla osteoporoosia sairastavilla naisilla selkärangan ja reisiluun kaulan mineraalitiheyteen 36 kk kestäneen hoidon aikana. Alendronaatin annos 10 mg päivässä. Molemmat ryhmät saivat lisäksi kalsiumkarbonaattia annoksena, joka vastaa 500 mg:aa Ca<sup>2+</sup>:a päivittäin. (mukailen Liberman ym. New England Journal of Medicine 1995; 333:1437–1443).

## Hormonit ja vitamiinit. Aineenvaihduntaan vaikuttavat lääkeaineet



Kuva 47-3. Ihmisen kalsitoniinin rakenne.

- *vaikutukset*

C-soluihin. Hypokalsemiassa kalsitoniinin synteesi ja erityis puolestaan vähenevät.

Kalsitoniini vähentää osteoklastien määrää ja estää niiden toimintaa vähentäen siten luun resorptiota. Kalsitoniinia käytetään Pagetin taudin, osteoporoosin ja hyperkalsemian hoidossa. Suomessa käytettävät kalsitoniinivalmisteet ovat lohen kalsitoniini ja synteettisesti valmistettu ihmiskalsitoniini.

Kalsitoniinihoito lisää jonkin verran luumassaa, mutta ei ole varmuutta siitä, vähentääkö se murtumariskiä. Kalsitoniini vähentää luumkipuja. Kipujen lievittymiseen liittyvät mekanismit eivät ole täysin selvillä.

Luuvaikutuksien lisäksi kalsitoniini vähentää maha- ja haimanesteiden erittymistä. Sitä on sen vuoksi käytetty myös akuutin haimatulehduksen hoidossa.

- *käyttötapa*

Lääkkeenä käytettävä kalsitoniini annetaan nenäsumutteena tai ruiskutetaan ihon alle tai lihakseen.

- *haittavaikutukset*

Tavallisimmat haitat ovat nenäsumutetta käytettäessä paikallisia nenän limakalvojen ärtymisestä tulevia oireita, kuten riniittia ja nenän kuivumista. Systemisiä sivuvaikutuksia ovat pahoinvointi, oksentelu ja huimaus. Joskus esiintyy myös kasvojen punoitusta.

### Valmisteita

*Calcitoninum*, kalsitoniini (Miacalcic®)

*Maarit Hillilä*