

Effekt  
Bivirkninger × pris = Rationel Farmakoterapi

## Varigheden af behandling med medicin mod osteoporose

Af Bo Abrahamsen\*

Osteoporose er en kronisk sygdom. For både læge og patient har det været naturligt at tro, at behandlingen af den grund skal være livslang som ved hypertension eller hyperlipidæmi. Der gør sig imidlertid særlige forhold gældende for osteoporosebehandling, som taler for, at behandlingen hos mange patienter kan være af kortere varighed.

Der kan være tale om en behandling i fem år fulgt af observation og eventuelt senere i livet en fornyet behandlingsperiode.

En afklaring trænger sig på, idet de fleste læger, som behandler osteoporosepatienter, allerede nu vil møde patienter, som har været behandlet i 10-15 år eller længere.

Principielt er lægemidler mod osteoporose enten anti-resorptive eller knogleanabole. For en begrænset gruppe af osteoporosepatienter indledes den medicinske behandling med daglig injektionsbehandling med knogleanabolika (Forsteo eller Preoact) i 18 til 24 måneder, hvorefter patienten overgår til antiresorptiv behandling. Effekten af knogleanabol behandling tabes i løbet af måneder til få år.

\* Medicinsk afdeling F, Gentofte Hospital og Klinisk Institut, Syddansk Universitet

Længerevarende behandling med knogleanabolika frarådes med udgangspunkt i resultaterne hos rotter, hvor der sås risiko for udvikling af osteosarkom ved store doser givet tidligt i livet. Det er usikkert, om behandlingen medfører risiko for osteosarkomudvikling hos mennesker, men der savnes pålidelige data, og under alle omstændigheder er behandlingseffekten af knogleanabolika langt større i starten af behandlingen end i de sidste behandlingsmåneder.

Det store flertal af osteoporosepatienter i Danmark og i udlandet behandles med bisfosfonater (eksempelvis alendronat), mens en noget mindre andel behandles med andre antiresorptive midler som SERM (kun raloxifen (Evista) er markedsført),

strontiumranelat (Protelos) og den biologiske RANK-hæmmer denosumab (Prolia). Godkendelsen af disse lægemidler hviler på effekt- og sikkerhedsdata fra studier af tre til fire års varighed.

Lægemidlerne adskiller sig ved, hvor kraftigt knogleresorptionen reduceres, og hvor hurtigt denne effekt aftager efter seponering. Bisfosfonater har høj affinitet til hydroxyapatit og deponeres i knoglevævet. Kapaciteten for deponering af bisfosfonat i knoglevævet er i praksis umættelig, og det estimeres, at ti års alendronatbehandling fører til, at der i måneder til år efter seponering frisættes alendronat fra knoglevævet i en mængde, der svarer til behandling med alendronat i en dosis på 17,5 mg om ugen eller  $\frac{1}{4}$  af den normale dosis.

### Forkortelser

SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators
RANK	Receptor Activator of NF-kB (Nuclear Factor kappa-light-chain)
AFF	Atypisk FemurFraktur
ONJ	OsteoNecrosis of the Jaw, kæbeosteonekrose
ASBMR	American Society for Bone Mineral Research
BMD	Bone Mineral Density
T-score	Antallet af standarddeviationer over eller under gennemsnittet for raske 30-årige af samme køn
FRAX	Fracture Risk Assessment. 10-års-risiko for knoglebrud

**Tabel 1.** Doseringsinterval og bindingskinetik for anti-resorptive lægemidler anvendt til osteoporosebehandling i Danmark.

	Doseringsinterval	Kinetik for deponering i skelettet
<i>Bisfosfonater</i>		
Etidronat (Didronel)	3 mdr.	Bindes
Alendronat	1 uge	Kraftig binding
Risedronat	1 uge	Svag binding
Ibandronat (Aclasta)	1 mdr. (i.v. 3 mdr.)	Svag binding
Zoledronat	1 år	Meget kraftig binding
<i>Non-bisfosfonater</i>		
Raloxifen (Evista)	1 dag	Ingen binding
Strontiumranelat (Protelos)	1 dag	Bindes
Denosumab (Prolia)	6 mdr.*	Ingen binding

\* Virkningsvarigheden skyldes lang halveringstid i serum (fusionsprotein).

For strontiumranelats vedkommende deponeres strontium ligeledes i knoglevævet, hvor strontium vikarierer for calcium. Langtidsvirkningen af dette er ikke kendt.

For de øvrige anti-resorptive lægemidler, Evista og Prolia, gælder, at der ikke finder nogen deponering sted. Effekten af disse stoffer aftager således hurtigt efter seponering. Det gør behandlingen mere styrbar, men stiller krav til patientens overholdelse af behandlingen.

Det frygtes, at lang tids reduktion af knogleomsætningen kan føre til

atypiske træthedbrud, de såkaldte atypiske femurfrakturer (AFF), som er transverse eller korte, skråtforløbende frakturer af femurskaftet eller den subtrokantære del af femurknoglen (Tabel 2). Sådanne brud opstår i reglen spontant og kan være forudgået af smerter i lår eller hofte; en betydelig andel er bilaterale.

En anden bekymring er kæbeosteonekrose (ONJ – osteonecrosis of the jaw). Sammenlignet med osteoporotiske knoglebrud er begge disse tilstande meget sjældne, men de synes associeret med den kumulerede

behandlingsdosis og/eller behandlingsvarigheden.

Det er plausibelt, men ikke dokumenteret, at AFF og ONJ helt eller delvist udløses af den stigning i mængden af gammelt hypermineraliseret knoglevæv, som er en følge af reduceret udskiftning af ældre mekanisk, mindre kompetent knoglevæv.

I maj 2011 kom svenske data for forekomsten af atypiske femurfrakturer hos svenske kvinder i alderen 55 år og op. Man identificerede indledningsvis de 12.777 kvinder, som i 2008 blev behandlet for femurfrakturer i det svenske sygehusvæsen. Man identificerede herefter 1.271 (9,9 %) som mulige atypiske frakturer ud fra anatomisk lokalisation og frakturomstændigheder og gennemså røntgenbillederne. I alt 59 af disse frakturer kunne radiologisk karakteriseres som atypiske femurfrakturer ud fra ASBMR-kriterierne, heraf var 22 % hos ikke-bisfosfonatbrugere.

Ved samkøring med sundheds- og receptregistre gennemførtes såvel en *case-control* undersøgelse som en *cohort* undersøgelse. Man rapporterede et multivariatjusteret *odds ratio* på 33,3 (95 % CI 14,3-77,8). Der var en dosisafhængig stigning i risikoen og en brat reduktion i risikoen efter behandlingsophør, således at risikoen faldt med 70 % om året ved seponering.

**Tabel 2.** Kriterier for kæbeosteonekrose og atypiske femurfrakturer samt relation til type af anti-resorptivt lægemiddel.

	Kæbeosteonekrose (ONJ, osteonecrosis of the jaw)	Atypiske femurfrakturer (AFF)
Definition	Tilstedeværelse af blottet maxil- eller mandibelknogle, der ikke er ophelet inden for otte uger, efter at forandringen er iagttaget af en sundhedsprofessionel.	Transvers eller kort, skrå fraktur af femurskaftet på et område distalt for trochanter minor til lige suprakondylært. Definitionen omfatter ikke frakturer, som er en følge af højenergitraumer, intratrokantære spiralfrakturer, protesensære frakturer eller frakturer, der udgår fra primære eller sekundære knogletumorer.
Patienter behandlet med bisfosfonater	Øget risiko i forhold til baggrundsbefolkningen	Øget risiko i forhold til baggrundsbefolkningen
Patienter behandlet med andre anti-resorptive lægemidler	Beskrevet for denosumab	Ikke beskrevet

ring. Der er tale om et velgennemført studium publiceret i et velrenommeret tidsskrift, men fortolkningen vanskeliggøres af, at det svenske lægemiddelregister først begyndte at registrere data i juli 2005, altså kun 2½ år før begyndelsen af opgørelsesåret 2008. Det medfører en risiko for, at aktuel eller nylig bisfosfonatbehandling blot fungerer som markør for længerevarende glukokortikoidbehandling og/eller antiosteoporotisk behandling i en årrække frem til det tidspunkt, hvor dataindsamlingen begyndte.

Studiet rapporterede en 18-fold øget risiko for atypiske femurfrakturer allerede efter mindre end ét års bisfosfonatbehandling, hvilket synes uforeneligt med ophobning af større mængder ældre, hypermineraliseret knogle og kompromittering af knoglevævets mekaniske kompetence. Studiet demonstrerede imidlertid entydigt, at bisfosfonatbehandling er en indikator for øget risiko for atypiske frakturer, uanset mekanismen.

Studiet viste også, at risikoen er lav sammenlignet med forekomsten af de osteoporotiske frakturer, som bisfosfonatbehandling sigter på at forebygge. Man fandt således i kohorteanalysen en forekomst af hoftebrud på 151 per 10.000 patientår mod en forekomst af atypiske femurfrakturer på 5,5 per 10.000 patientår. Analysen har ikke haft til formål at beskrive antallet af andre osteoporotiske, principielt forebyggelige frakturer. Det antages almindeligvis, at hoftebrud udgør cirka en femtedel af det samlede antal osteoporotiske frakturer på verdensplan. Samlet set overstiger nytteværdien af anti-resorptiv behandling således klart de potentielle risici, men det ændrer ikke på, at forholdet mellem gavn og risici ikke nødvendigvis forbliver konstant, når behandlingsperioden forlænges.

Der savnes data for virkningen af langtidsbehandling på osteoporotiske frakturer, men også for sikkerheden af længerevarende behandling med anti-resorptive lægemidler.

### Kan man betragte nytten af seponering af osteoporosebehandling efter fem år som evidensbaseret?

Der foreligger ganske få studier, og et nyligt systematisk review og meta-analyse konkluderer, at der ikke kan gives klare anbefalinger, idet antallet af studier, som kan belyse spørgsmålet, er lille og studiekvaliteten begrænset. Meta-analysen havde til formål at studere effekten af fortsættelse af oral bisfosfonatbehandling ud over fem år over for seponering.

For vertebrale kompressionsfrakturer (symptomatiske eller asymptomatiske) indgik tre studier med i alt 1.434 patienter i meta-analysen. Her fandtes en samlet relativ risiko (RR) på 0,90 (95 % CI 0,50-1,64). For kliniske, vertebrale frakturer indgik to studier med i alt 1.447 patienter, og der fandtes en RR på 0,61 (0,32-1,19), mens der for kliniske, nonvertebrale frakturer indgik de samme to studier, og her fandt man en RR på 0,97 (0,77-1,23). Samlet set var der altså ikke en signifikant lavere frakturrisiko i den samlede patientgruppe ved behandling i længere end fem år *versus* seponering.

Trods det beskedne antal frakturer i meta-analysen og de metodemæssige svagheder ved de indgående studier tyder resultatet dog på, at man hos mange patienter – måske endog flertallet – kan stoppe bisfosfonatbehandling i adskillige år, efter at den har været givet i fem. Men hvilke patienter?

En nylig post-hoc-analyse af data fra FLEX-alendronatstudiet konkluderede, at kvinder, hvis BMD-T-score i lårbenshalsen var under -2,5 trods 5 års alendronatbehandling, opnåede en signifikant yderligere risikoreduktion i non-vertebral frakturrisiko ved fortsat behandling, mens dette ikke var tilfældet hos kvinder med højere T-score. I gruppen med T-score under -2,5 efter fem års behandling og fravær af tidligere lavenergifaktur (N=184) optrådte *non-vertebral* fraktur hos 14,7 % ved fortsat alendronatbehandling mod 28,0 % ved be-

handlingsstop; absolut risikoreduktion på 13,3 % og relativ risikoreduktion på 0,50 (95 % CI 0,26-0,96). I gruppen med T-score under -2,5 og tidligere *vertebral fraktur* (N=138) var der ingen risikoreduktion (RR 1,11).

En pragmatisk tilgang, som ikke er baseret på stærk evidens, men som praktiseres af en række nationale knoglemedicinske selskaber i mangel på bedre data, er derfor at pausere behandlingen efter fem år, såfremt patienten ikke har haft lavenergifaktur, og T-score efter behandling er over -2,5.

Pauserer man behandlingen, vil det være rimeligt i de første år efter pausering at genundersøge BMD hvert andet år med henblik på at kunne iværksætte behandling igen ved signifikant faldende BMD. Her tænkes på et fald i BMD, der som minimum overstiger de 5 %, som udgøres af måleusikkerheden.

I alendronat-seponeringsstudiet var det gennemsnitlige samlede tab i BMD i lårbenshalsen 2,2 % (95 % CI 0,5 til 3,9) i de fem år, hvor patienten var uden behandling efter først at have gennemført fem års alendronatbehandling. Tabshastigheden er altså forholdsvis lav hos det store flertal. Det er vigtigt at være opmærksom på, at sådanne data kun haves for alendronat, og at studiet var af begrænset størrelse. Det vides ikke, om knogletabet efter ophør med andre orale bisfosfonater er af samme beskedne størrelse; effekten kunne tænkes at aftage hurtigere for risedronat og ibandronat, idet bindingen til hydroxyapatit er svagere.

For intravenøs zoledronat (Aclasta) findes data i *abstract*form, som tyder på, at seks års behandling bør foretrækkes frem for tre års behandling, såfremt der er tale om en patient med høj frakturrisiko. Data må tages med forbehold, da de endnu ikke er publiceret i *peer-reviewed* form. Kort beskrevet var der tale om en treårs forlængelse af det såkaldte HORIZON-PFT-studium af effekten af årlig zoledronat-infusion hos postmenopau-

sale kvinder med osteoporose defineret som T-score under -2,5 eller vertebrale kompressionsfrakturer. Efter tre års aktiv behandling inden for rammerne af det oprindelige studium blev deltagerne således randomiseret til enten yderligere tre års aktiv behandling eller tre års placebobehandling. Ved slutningen af forlængelsesstudiet var BMD i lårbenshalsen ganske vist signifikant lavere i placebo-gruppen end ved aktiv behandling, men forskellen var kun på 1 %. Studiet var ikke designet med tilstrækkelig styrke til at undersøge frakturrisikofekter. Der var imidlertid en signifikant lavere forekomst af vertebrale frakturer (inkl. asymptomatiske frakturer), men ingen signifikant forskel med hensyn til andre frakturtyper. Teoretisk er det muligt, at patienter, som opnår en tilfredsstillende BMD, måske kan pausere infusionsbehandlingen efter tre infusioner, men i skrivende stund er det uafklaret.

Anbefalingerne fra det Amerikanske knogleselskab ASBMR er, at behandling med bisfosfonater genovervejes efter fem års behandling og

dernæst årligt. På grund af DXA-scanningens præcisionsforhold (variationskoefficient 1-2 %) og den forventede knogletabsrate giver det dog ikke mening at gentage DXA-scanning med mindre end to års interval heller ikke i denne situation. Knogletabsraten efter seponering af længerevarende bisfosfonatbehandling er almindeligvis lav med de forbehold, der er anført ovenfor. Værktøjer til estimering af frakturrisiko som fx FRAX er ikke valideret til brug hos patienter, der er medikamentelt behandlet for osteoporose. Der er således tale om en klinisk vurdering af, om indikationen for behandling fortsat er til stede, baseret på eventuelle nye frakturer, ændringer i risikofaktorstatus (f.eks. ophør med prednisolon eller tobaksrygning) og tilstedeværelsen af bivirkninger.

Patienter, som under bisfosfonatbehandling udvikler uforklarede smerter i lår eller hofte, eventuelt bilateralt, bør henvises til billeddiagnostik i form af MR eller knoglescintigrafi. Påvises der abnormiteter (specielt inkomplet fraktur), henvises patienten til specialafdeling. Ved tegn på ONJ i



mundhulen bør patienten konfereres med osteoporosespecialist eller kæbekirurg.

Livslang anti-osteoporotisk behandling er formentlig kun indiceret hos et fåtal af patienter, som er kendt ved svær osteoporose og ikke-modificerbare risikofaktorer, men der er brug for yderligere forskningsindsats på området. I afventen på bedre langtidsdata foreslår forfatteren en pragmatisk håndtering af varigheden af osteoporosebehandling som resumeret i tekstboks 1.

#### Referencer og habilitet

Se artiklen på [www.irf.dk](http://www.irf.dk).

#### Boks 1.

- Knogleanabol behandling af osteoporose med teriparatide og PTH(1-84) kan anvendes i op til 24 måneder.

Den optimale behandlingsvarighed for antiresorptiva kendes ikke. Cirka 85.000 danskere er i behandling (2010). Pragmatisk foreslås indtil videre følgende tilgang:

- For bisfosfonater bør indikationen for fortsat behandling nøje genovervejes efter fem års behandling.
- Hos patienter med relativt lav frakturrisiko (fx opnået T-score i lårbenshalsen over -2,5 efter 5 års behandling og fravær af tidligere lavenergifraktur) kan bisfosfonatbehandling formentlig seponeres under observation af udviklingen i BMD, initialt med DXA-scanning hvert andet år. Spørgsmålet er kun belyst for alendronat og alene i en *post-hoc*-analyse.
- Patienter, som under bisfosfonatbehandling udvikler uforklarede smerter i lår eller hofte eventuelt bilateralt, bør henvises til billeddiagnostik i form af MR eller knoglescintigrafi.