

M05 Midler mod knoglesygdomme

Rekommandation

Bisfosfonater

- Alendronat, risedronat og zoledronsyre er rekommanderet frem for de øvrige bisfosfonater pga. bedre dokumentation på risikoreduktion for nonvertebrale frakturer, herunder hoftefraktur. Der er også en vis dokumentation for en klinisk relevant behandlingseffekt ved behandling af osteoporose hos mænd og til forebyggelse/behandling af glukokortikoid-induceret osteoporose.
- Etidronat og ibandronat er rekommanderet med forbehold da der mangler dokumentation for effekt på forebyggelse af nonvertebrale frakturer. Etidronats cykliske doseringsregime kan være vanskelig for patienterne, hvilket kan påvirke compliance negativt. Dokumentationen for etidronats frakturforebyggende virkning er væsentligt svagere end tilsvarende for alendronat og risedronat.

Strontiumranelat

- Strontiumranelat er rekommanderet med forbehold da der ikke specifikt er påvist effekt overfor hoftebrud. Desuden er der ikke dokumentation for effekt på glukokortikoidinduceret osteoporose og ved behandling af mænd.

Raloxifen

- Raloxifen kan kun anvendes af kvinder og er ikke rekommanderet, da der mangler dokumentation for forebyggelse af nonvertebrale frakturer. Effekten på BMD og vertebrale frakturer skønnes at være lidt mindre end for bisfosfonater. Præparatet kunne overvejes til yngre postmenopausale kvinder, der får bivirkninger af bisfosfonatbehandling, og især hvis der skønnes at foreligge øget risiko for brystcancer.

Teriparatid og parathyreoideahormon (PTH)

- Teriparatid er rekommanderet med forbehold, idet der ikke er dokumentation for effekt overfor hoftebrud. Der er dokumenteret effekt på forebyggelse af både vertebrale og nonvertebrale frakturer, samt glukokortikoid-induceret osteoporose
- PTH er kun dokumenteret på vertebrale frakturer og er derfor ikke rekommanderet. PTH kan dog evt. anvendes hos patienter som udelukkende er i høj risiko for vertebrale frakturer.

Rekommanderet

Alendronat 70 mg ugentligt (med eller uden D-vitamin)
Risedronat 35 mg ugentligt
Zoledronsyre 5 mg årligt

Rekommanderet med forbehold:

Etidronat 400 mg daglig i 2 uger efterfulgt af 11 ugers pause
Ibandronat 150 mg månedligt eller i.v 3 mg hver 3. måned
Strontiumranelat 2.000 mg daglig
Teriparatid 0,02 mg s.c daglig

Ikke rekommanderet

Raloxifen
Parathyreoideahormon

Følgende kriterier har ligget til grund for rekommandationen af de enkelte stoffer:

Rekommanderet

- Dokumentation for forebyggelse af både vertebrale- og nonvertebrale frakturer samt specifik dokumentation for forebyggelse af hoftebrud vist i RCT eller meta-analyse.

Rekommanderet med forbehold

- Dokumentation for forebyggelse af vertebrale- og nonvertebrale frakturer vist i RCT, subgruppe-analyse eller epidemiologiske studier.

Ikke rekommanderet

- Dokumentation på vertebrale frakturer, men ingen dokumentation for forebyggelse af nonvertebrale frakturer.

Andre vigtige kriterier har været manglende kendskab til langtidsbivirkninger, samt dokumentation for behandling af mænd og glukokortikoidinduceret osteoporose.

Baggrundsnotat

Lægemidler

Bifosfonater

Strontiumranelat

Raloxifen

Teriparatid og parathyreoideahormon (PTH)

Forfattere

Referencer

Lægemidler

Terapigruppen omfatter bisfosfonater, strontium og teriparatid og parathyrodeahormon (PTH) som alle er indiceret til behandling af postmenopausal osteoporose, samt raloxifen, som er indiceret til både forebyggelse og behandling. Bisfosfonater, der udelukkende er registreret til andre indikationer end osteoporose er ikke medtaget.

Knogleomsætningen er øget hos postmenopausale i forhold til præmenopausale kvinder. Da knogleresorptionen er øget mere end knogleformationen, opstår et netto knogletab, der kan måles over tid, som et tab i BMD. Bisfosfonatbehandling reducerer osteoklastaktivitet og sænker derved knogleresorptionen. Koblingen mellem knogleresorption og knogleformation medfører derefter et fald i knogleformation, som er sekundært til faldet i knogleresorption. Der er altså et tidsvindue efter påbegyndelse af bisfosfonatbehandling, hvor knogleformation overstiger knogleresorption. Det fører til en lille stigning i BMD indtil knogleresorption og formation har opnået et nyt ligevægtsforhold. Den vedvarende stigning i BMD, der ses ved længerevarende behandling skyldes formentlig at ældre knoglevæv er mere mineraliseret end nylig remoduleret knoglevæv.

Skemaet skitserer forskellen i dokumentationsgrad for de forskellige stoffer.

R= Randomiserede studier

E= Epidemiologiske studier

GC Glukokortikoidinduceret osteoporose

	Vertebrale	Non-vertebrale	Hofte	Andet
Antiresorptive behandlinger				
Alendronat	R	R	R	Mænd, GC
Risedronat	R	R	metaanalyse og R subgruppe	GC
Zoledronsyre	R	R	R	Mænd
Strontium	R	R	R kun subgruppe	-
Ibandronat	R	R kun subgruppe	-	-
Etidronat	R	E	E	GC
Raloxifen	R	-	-	-
Anabole behandlinger				
Teriparatid	R	R	-	GC, Mænd
PTH	R	-	-	-

Bisfosfonater

Effekt

Alendronat og risedronat har dokumenteret både vertebral og nonvertebral frakturprofylakse, herunder specifik profylakse overfor hoftebrud. Der er ikke selvstændige undersøgelser med ældre over 80 år, men det findes rimeligt at ekstrapolere effekten ud fra data for 50-70 årige. For risedronat foreligger endvidere dokumentation for forebyggelse af hoftefraktur hos +70 årige, mens subgruppeanalysen hos + 80 årige ikke viste signifikant forskel fra placebo (McClung 2001). En poollet subgruppe-analyse af data fra 3 randomiserede studier viste til gengæld en reduktion i vertebrale frakturer hos + 80 årige (Boonen 2004).

Zoledronsyre givet som infusion en gang årligt har også vist effekt på både vertebrale og nonvertebrale frakturer, samt specifik effekt på hoftebrud (Black 2007, Lyles 2007).

Etidronat og ibandronat har dokumenteret vertebral frakturprofylakse, men ikke nonvertebral (Rosen 2005, Chestnut 2004, Reginster 2006, Delmas 2006).

Det er vigtigt at huske, at alle bisfosfonater er dokumenterede under samtidig behandling med calcium (med eller uden vitamin D).

Bivirkninger

D-vitaminmangel medfører øget risiko for udvikling af hypocalcæmi og persisterende osteomalaciske forandringer i knoglevævet. Derfor er det vigtigt at sikre sig, at patienten får tilstrækkeligt med D-vitamin.

Bisfosfonater kan endvidere medføre øvre dyspepsi og bør ikke gives til patienter med ulcus. Der er rejst mistanke om langtidsbivirkninger i form af kæbeosteonekrose (Migliorati 2006) og manglende frakturheling (Odvina 2005). EMEA undersøger i øjeblikket risikoen for kæbenekrose. Foreløbige undersøgelser synes at pege på, at risikoen alene er til stede ved højdosisbehandling af cancersygdomme.

I studier med zoledronsyre er der fundet en øget forekomst af atrieflimren (Black 2007). Risikoen ved peroral behandling med bisfosfonater er derimod meget lille og er ikke fundet signifikant forskellig fra placebo (Cummings 2007, Karam 2007).

Interaktioner

Bisfosfonater har en meget lav absorption. Samtidig fødeindtagelse reducerer absorptionen til nærmest ingenting. Derfor er den eneste relevante interaktion fødeinteraktion, og det er afgørende for effekt, at bisfosfonater indtages efter foreskrifterne, dvs. om morgenen efter natlig faste og mindst ½-1 time inden indtagelse af morgenmad.

Praktiske forhold og dosering

For alendronat, risedronat og ibandronat er effekten på frakturer kun vist for dagstabletten, men uge- og månedsregimerne har vist samme effekt på BMD, som dagstabletten (ibandronat markedsføres ikke længere som dagstablet). Tabletten skal indtages fastende, hvilket kan have en mulig indflydelse på compliance, herunder forskel i compliance mellem daglig og ugentlig dosering.

- Alendronat 10 mg dagligt eller 70 mg ugentligt (oral).
- Alendronat 70 mg ugentligt + 79µg vitamin D (cholecalciferol)
- Risedronat 5 mg dagligt eller 35 mg ugentligt(oral).
- Etidronat 400 mg dagligt i 2 uger efterfulgt af 11 ugers pause(oral).
- Ibandronat 150 mg 1 gang månedligt(oral) eller 3 mg iv hver 3.måned
- Zoledronsyre 5 mg iv. 1 gang årligt

Strontiumranelat

Effekt

Virkningsmekanismen af strontiumranelat er ikke endeligt afklaret, men størrelsesordenen af responset i frakturprofylakse svarer til bisfosfonatgruppen som helhed. Strontiumranelat har både dokumenteret vertebral- og nonvertebral frakturprofylakse, men har ikke fået påvist signifikant profylaktisk effekt, når man ser på hoftebrud alene (Mounier 2004, reginster 2005 og 2008). I en subgruppe-analyse, som inkluderede kvinder over 74 år, men en T-score > -3 fandt man dog signifikant effekt på hoftebrud (Reginster 2005 og 2008). I en poollet analyse, som inkluderede subgruppen af + 80 årige fra to forskellige studier, fandt man effekt på vertebrale og nonvertebrale frakturer, men ikke på hoftebrud alene (Seemann 2006).

Strontiumranelat indbygges i knoglevævet, hvorfor der skal korrigeres herfor i efterfølgende BMD-målinger, da den procentuelle ændring under behandling overestimeres med en faktor 2-3.

Bivirkninger

Nedre gastrointestinale gener. Sjældne bivirkninger er venetrombose, kramper og kognitive forstyrrelser. 5 års data viste ikke signifikant flere venøse tromboemboliske hændelser (VTE) i forhold til placebo (2,7 versus 2,1%) (Reginster 2008), men i det godkendte produktresumé fremgår fortsat, at strontiumranelat skal anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere eller risiko for VTE.

Interaktioner

Absorptionen af strontium er relativt lav og forværres også af fødeindtagelse, dog ikke i så høj grad som for bisfosfonaterne. Strontium er dokumenteret ved indtagelse ved sengetid.

Dosering

Strontiumranelat 2 g 1 gang dgl. ved sovetid tidligst 2 timer efter et måltid. Granulatet opslættes i 1 glas vand umiddelbart før indtagelsen.

Raloxifen

Effekt

Effekten af raloxifen er mindre end effekten af bisfosfonater set som gruppe – både når det gælder ændring i BMD og ændring i frakturrisiko. Raloxifen har kun dokumenteret effekt på vertebrale frakturer (Ettinger 1999). I et studie, hvor behandling med raloxifen blev påbegyndt efter behandling med teriparatid fandt man en signifikant mindre reduktion i vertebral BMD efter 1 år i forhold til placebo (-1% versus -4%). Efter yderligere 1 års ublindede fase var der imidlertid ikke længere forskel fra placebo (2,6 versus 2,7%) (Adami 2007).

I præventionsstudiet er raloxifen dokumenteret under samtidig calciumbehandling, i behandlingsstudiet er raloxifen dokumenteret under samtidig behandling med både calcium og vitamin D.

Bivirkninger

Raloxifen øger risikoen for klimakterielle gener, dyb venetrombose og død ved apopleksi. Derfor anbefales raloxifen ikke til kvinder over 70 år.

Interaktioner

Raloxifen har ingen fødeinteraktion.

Dosering

Raloxifen 60 mg dagligt (oral).

Teriparatid og parathyreoideahormon (PTH)

Effekt

Teriparatid er det aktive fragment af humant PTH (hPTH 1-34). Parathyreoideahormon er det fulde PTH (hPTH 1-84). Intermitterende subkutant behandlingen med stofferne stimulerer knogleformationen. Knogleresorptionen stimuleres ligeledes men ikke i så høj grad som knogleformationen, hvorfor BMD øges. Teriparatid og PTH har således en anden virkningsmekanisme end bisfosfonater, raloxifen og strontium.

Teriparatid er bedre dokumenteret end PTH. Teriparatid har dokumenteret vertebral og nonvertebral frakturprofylakse, men ikke for hoftebrud alene (Cranney 2006). Et studie med patienter med glukokortikoidinduceret osteoporose fandt efter 18 måneder signifikant bedre effekt af teriparatid end af alendronat på forekomsten af vertebrale frakturer (0,6 versus 6,1%), men ingen forskel i non-vertebrale frakturer (Saag 2007). For teriparatid foreligger endvidere BMD-data, som sandsynliggør effekten hos mænd (Orwoll 2003).

Effekten af PTH er kun dokumenteret på vertebrale frakturer i et studie, hvor den statistiske analyse var påvirkelig af estimatet for antal frakturer blandt deltagere, der udgik af studiet (Greenspan 2007).

Dokumentationen gælder under samtidig behandling med calcium og vitamin D. Behandlingsvarigheden er højst 24 måneder. Specielt non-vertebral frakturprofylakse kræver fuld behandlingsvarighed. Der er ikke sikkerhed for nonvertebral frakturprofylakse ved behandlingsvarighed under 12 måneder (Neer 2001).

Efter behandling med teriparatid eller PTH er det nødvendigt at behandle med bisfosfonater eller raloxifen for at fastholde stigningen i BMD.

Bivirkninger

Kvalme, svimmelhed, benkrampes og forbigående hypercalcæmi. Patienterne skal instrueres i selvinjektion. Pga. fund af osteosarkom hos rotter under teriparatid-udviklingsprogrammet, blev frakturstudiet stoppet, da patienterne havde været i behandling i gennemsnitlig 20 måneder. Derfor må PTH ikke gives i mere end 24 måneder, og parathyreoideahormon højest i 24 måneder.

Interaktioner

Ingen kendte.

Dosering

Teriparatid (1-34) 20µg dagl. (subkutant).

Parathyreoideahormon (1-84) 100µg dagl. (subkutant).

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Bente Lomholt Langdahl (Dansk Knoglemedicinsk Selskab)
- Charlotte Egsmose (Dansk Reumatologisk Selskab)
- Hanne Elkjær Andersen (Dansk Selskab for Geriatri)
- Jeppe Gram (Dansk Endokrinologisk Selskab).
- Palle Mark Christensen (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Pernille Ravn (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)

Referencer

Sorteres i alfabetisk orden

1. Rosen C. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
2. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
3. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654-61.
4. Delmas PD, Adami S, Strugala C et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
5. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006;7:508-14.
6. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
7. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
8. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
9. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
10. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N et al. Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006;175:52-9.

11. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-39.
12. 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.
13. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium Ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years and older. *L Bone and Mineral R* 2006; 21: 1113-20.

Nye referencer

Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)]. treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* (2008) 19:87-94

Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Boonen S, McClung MR, Eastell R et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 1832-9.

Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1895-6.

Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:712-5.

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.

McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *NEJM* 2001; 344: 333-40.

Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.

Reginster JY, Felsenberg D, Boonen et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. Results of a five-year randomized placebo-controlled trial. *Arthritis & rheumatism* 2008; 58: 1687-95.

Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *NEJM* 2007; 357:2028-39.

Institut for Rationel Farmakoterapi, 27. april 2009.