

Osteoporose – farmakologisk behandling

Osteoporose er karakteriseret ved lav knoglemasse og nedbrydning af knoglevæv førende til en øget risiko for knoglebrud. Den klinisk vigtigste osteoporotiske fraktur er hoftefrakturen, men også Colles' fraktur og vertebrale frakturer er betydelige. Den primære forebyggelse af osteoporotiske frakturer er non-farmakologisk og retter sig imod:

- Fysisk inaktivitet
- Kalk- og D-vitaminmangel
- Undervægt
- Rygning
- Stort forbrug af alkohol
- Faldulykker

Supplerende medicinsk behandling skal overvejes hos personer med høj eller meget høj risiko for lavenergibrud i hofte eller ryg (se senere). Hormonbehandling har været det klassiske behandlingsvalg hos postmenopausale kvinder, men østrogen/gestagen bør ikke længere anvendes mod osteoporose, da langtidsbehandling er vist at have flere ulemper end fordele hos kvinder uden klimakterielle gener.

Der er en række specifikke lægemidler mod osteoporose:

- Bisfosfonater
- Strontiumranelat
- Raloxifen
- Teriparatid (PTH 1-34)

Bisfosfonater

Bisfosfonaterne hæmmer knogleresorption og dermed knogleomsætning. Det aldersrelaterede knogletab bremses, og der ses en stabilisering eller stigning i knogledensiteten (BMD) førende til en reduktion af frakturrisikoen.

Overholdelse af fastereglene er helt afgørende: Bisfosfonater har en lav absorption (< 1-2%), og hvis patienten ikke faster efter forskrifterne, falder absorptionen til nærmest ingenting.

Bisfosfonaterne har sammenlignelige bivirkninger, primært i form af dyspepsi, som ses hos 5-10%.

Hvilket af de fire bisfosfonater bør vælges? (Tabel 1)

Der er kun marginale forskelle mellem alendronat 10 mg (Fosamax og synonymer) og risedronat 5 mg (Optinate). Effekten er for begge lægemidler ca. 40% reduktion af den relative risiko for vertebrale frakturer og 25% reduktion af risikoen for non-vertebrale frakturer. Den absolute risikoreduktion afhænger af kvindens risikostatus (Tabel 2).

Cykliske regimer

Hvad så med de cykliske regimer – 7-dobbelt dagsdosis én gang ugentligt? Ud fra biologiske betragtninger er det meningsfyldt, og der er overensstemmelse i responset i BMD mellem de daglige og ugentlige regimer. Der er ikke kliniske studier af de ugentlige regimer med fraktur som end-point. Det nyeste regime er ibandronat (Bonviva), som doseres månedligt. I sammenligning med alendronat og risedronat er der lidt flere trin i argumentationen fra daglig til cyklisk behandling. Dels er den månedlige ibandronatdosis dobbelt så stor som den kumulerede dosis af såvel den daglige behandling som den cykliske behandling, der har dokumenteret vertebral frakturprofylakse. Dels

Februar 2006

**Osteoporose – farmakologisk
behandling side 1**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

Tabel 1. Pristabel for præparater med mulighed for enkelttilskud til behandling af osteoporose.

Dosis og kommentar		Pris pr. dag*
<i>Bisfosfonater</i>		
Alendronat	10 mg. 70 mg (ugetablet).	3,90 kr. (Alendronat »arrow«) 3,65 kr. (Alendronat »ratiopharm«)
Alendronat + vitamin D	70 mg + 70 µg (ugetablet).	13,15 kr. (Fosavance)
Etidronat	400 mg dagligt i 2 uger efterfulgt af 11 uger med D-vitamin og calcium. Behandlingscyclus gentages 4 gange pr. år.	2,80 kr.** (Didronel)
Risedronat	5 mg.	12,35 kr. (Optinate)
	35 mg (ugetablet).	11,20 kr. (Optinate septimum)
Ibandronat	150 mg (månedstablet).	12,15 kr. (Bonviva)
Raloxifen	60 mg. Ingen fasteregler.	15,30 kr. (Evista)
Strontiumranelat	2 g granulat daglig.	14,75 kr. (Protelos)
Teriparatid (PTH 1-34)	Injektionsvæske 250 mikrogram/ml. 20 mikrogram daglig s.c. i 18 måneder. 3 ml svarer til 28 dage.	77.423 kr. for 18 måneder (Forsteo)
Priser pr. 23.1.2006. For alle stofferne gælder, at behandlingsrespons forudsætter sufficient indtag af vitamin D og calcium.		
* Ved billigste synonympræparat og pakningsstørrelse. Alle priser er ekskl. ekstra tilskud af vitamin D og calcium.		
** Prisen er udregnet som en middeldøgnpris, forudsat at nævnte regime holdes i et år (Obs.: ekskl. vitamin D og calcium).		

er non-vertebral frakturprofylakse ikke dokumenteret, omend sandsynlig. Etidronat (Didronate og synonymer) gives også som en cyklisk behandling. Dette bisfosfonat-regime er billigst (Tabel 1), men ikke så godt dokumenteret som alendronat og risedronat. Den forebyggende effekt på vertebrale frakturer ser ud til at være sammenlignelig, men for non-vertebrale frakturer kan man ikke dokumentere effekt af etidronat med udgangspunkt i randomiserede studier – kun i observationelle opgørelser. Etidronat bør derfor ikke anvendes til forebyggelse af non-vertebrale frakturer.

Man skal gøre sig klart, at hvis man vælger et af de cykliske regimer og glemmer én tablet – ja, så kan man glemme en hel uges/månedes behandling! En glemt månedstablet ibandronat må tages dagen efter, men der må ikke tages 2 tabletter inden for samme uge. For ugetabletterne gælder tilsvarende, at der ikke må tages 2 tabletter på samme dag. Her er compliance ekstra vigtig at diskutere med patienten.

Strontiumranelat (Protelos)

Den biologiske effekt af strontiumranelat knytter sig til strontium. Virkningsmekanismen er uafklaret. Den frakturforebyggende effekt i vertebrae er af samme størrelsesorden som effekten af bisfosfonater og lidt mindre end effekten af teriparatid. Strontium har signifikant

effekt på reduktion af non-vertebrale frakturer totalt, men der er ikke vist specifik effekt på hoftebrud (en subgruppeanalyse af ældre kvinder med lav BMD viste dog en relativ reduktion på 36%). Stoffet har også absorptionsproblemer i forbindelse med fødeindtagelse. Strontiumranelat er dokumenteret i et regime, hvor behandlingen (2 g opslæmmet i et glas vand) skal indtages ved sengetid. Strontiumranelat kan sammenlignet med placebo give kvalme (7% vs. 4%) og diarré (7% vs. 5%).

Det er bekymrende, at der ved strontiumranelat er set nogle sjældne bivirkninger (venøs trombose, kramper og kognitionsforstyrrelser) for hvilke der ikke i øjeblikket er nogen biologisk forklaring. Endelig introducerer strontium en ændring i knogledensitetsmålingen, som

fører til en overestimering af responset. Ved evaluering af kontrol knogledensitetsmåling skal man derfor justere den målte ændring i % ved at dividere med 2.

Raloxifen (Evista)

Raloxifen er et østrogenlignende stof. Det reducerer den relative risiko for vertebral fraktur med 35%. I totalpopulationen reduceres frakturrisikoen fra ca. 13% til ca. 8%, mens der hos kvinder med tidligere brud ses en reduktion fra ca. 25% til ca. 14% ved 4 års behandling. Der er ingen effekt på non-vertebrale frakturer. Raloxifen er ikke så effektivt som de øvrige behandlingsprincipper – hverken ved frakturprofylakse eller effekt på knogledensitet. Raloxifen kan i forhold til placebo bl.a. give klimakterielle gener (12%

Tabel 2. NNT for 3 års behandling, samlet analyse.

	Vertebral fraktur	Hoftefraktur
<i>Kvinder med prævalent vertebral fraktur (inkl. »asymptomatiske« frakturer)</i>		
Bisfosfonater*	10-22	77-91**
Raloxifen	17	NS
Strontiumranelat	9	NS
Teriparatid (PTH 1-34)***	12	NS
<i>Kvinder uden prævalent vertebral fraktur</i>		
Alendronat	50-100	125
Raloxifen	34	NS
Strontiumranelat	16	IU
Teriparatid (PTH 1-34)***	IU	IU
* Etidronatdata ikke opgivet på en sådan måde, at NNT kan bestemmes. ** Data er for alendronat og risedronat. Hoftefrakturreduktion er ikke signifikant for etidronat og ibandronat.		
*** Data er for 21 måneder. NS: Ikke signifikant. IU: Ikke undersøgt eller ikke publiceret.		

vs. 7%), lægkræmper (9% vs. 6%) og diabetes (1,5% vs. 0,7%), men reducerer risikoen for østrogenreceptor-positiv brystkræft. Analogt med østrogener har raloxifen venøs trombose som sjælden bivirkning. Raloxifen har ingen interaktion med fødeindtagelse og er det eneste af osteoporosemidlerne, som er registreret til forebyggelse. Raloxifen kan evt. anvendes hos den yngre postmenopausale kvinde, som har væsentlige risikofaktorer for vertebral fraktur, men en lav risiko for hoftefraktur.

Teriparatid (Forsteo)

Teriparatid er rekombinant humant PTH 1-34. Intermitterende behandling med teriparatid har en sikker anabol effekt på knoglerne, hvor omsætningen øges. Men fordi knogleformationen øges mere end knogleresorptionen, er resultatet en stigning i knogledensitet og reduceret frakturrisiko. Risikoen reduceres for både vertebrale (65%) og non-vertebrale frakturer (50%), men reduktion af hoftefraktur alene er ikke signifikant. Effekten ser ud til at være lidt bedre end effekten af øvrige behandlingsprincipper, specielt i vertebrae. Behandlingen gives i 18 måneder som én daglig subkutan injektion af 20 µg og kan kun ordineres af speciallæger i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin. Teriparatid 40 µg kan forårsage kvalme (18% vs. 8%), hovedpine (13% vs. 8%) og forbigående hyperkalcaemi hos op mod 28%. Patienten skal instrueres i selv-injektion. Behandlingen er dyr (Tabel 1).

Kombinationsbehandling

Der er ingen idé i at kombinere traditionelle antikatabole regimer, men spørgsmålet er, om anabole og antikatabole regimer i kombination har en additiv eller ligefrem synergistisk effekt på knogledensiteten. Samtidig behandling med teriparatid og bisfosfonat er ikke bedre end teriparatid alene. En evt. kombination skal derimod foregå som teriparatidbehandling efterfulgt af bisfosfonat. Stigningen i knogledensitet

under teriparatid fastholdes af den efterfølgende bisfosfonatbehandling. Responset på teriparatid hæmmes, hvis man krydser patienter på bisfosfonat direkte over på teriparatid.

Behandlingsvarighed?

Behandlingsvarigheden ved teriparatid er godkendt til 18 måneder og bør ikke overstige dette. Til gengæld er det af hensyn til opnåelse af non-vertebral frakturforebyggelse vigtigt, at de 18 måneder rent faktisk fuldføres. For de øvrige lægemidler er spørgsmålet mindre godt belyst. En pragmatisk holdning kunne være at revurdere patientens frakturrisiko efter fem års behandling og i forbindelse hermed tage stilling til seponering. Langtidssikring er tilsyneladende ikke så høj ved disse behandlinger, så en realistisk behandlingsperiode er nok omkring de fem år.

Hvem skal tilbydes behandling?

Hvad er en høj eller meget høj risiko for lavenergifraktur? Den generelle holdning er, at en isoleret lav BMD hos en i øvrigt rask kvinde (eller mand) ikke er tilstrækkeligt til at starte forebyggende behandling. Der skal samtidig være andre BMD-uafhængige indikatorer for øget frakturrisiko. Evidensen for nogle af disse indikatorer eller risikofaktorer er beskeden. WHO arbejder med udvikling af en algoritme for absolut frakturrisiko. Det er en udbredt, men fejlagtig opfattelse, at grænsen for osteoporose i den såkaldte »WHO-definition« (BMD T-score $\leq -2,5$) kan stå alene som en grænse for medikamentel intervention. WHO-definitionen er en klassifikation af BMD i forhold til niveauet hos raske unge, og er bl.a. valgt af de regulatoriske myndigheder som ramme for lægemiddel-evaluering. Det er vigtigt at understrege, at den danske Lægemiddelstyrelses kriterier for enkelttilskud (Tabel 2) ikke er en behandlingsrekommendation.

Aktuelle anbefalinger fra »NICE«

Det engelske »National Institute for Clinical Excellence« (NICE) har

netop afsluttet en medicinsk teknologivurdering af medicinsk forebyggelse af osteoprotiske frakturer hos postmenopausale kvinder. Denne udredning kan måske danne baggrund for nationale rekommandationer i flere europæiske lande. Den omfatter ikke steroidinduceret osteoporose. Strontiumranelat var ikke registreret, da vejledningen udkom januar 2005.

Kvinder med tidligere eller aktuel lavenergibrud

Anbefalingen er:

Bisfosfonat

- Ved alder ≥ 75 år er BMD-bestemmelse unødvendig
- Ved alder mellem 65 og 74 år hvis T-score i hoften $\leq -2,5$
- Ved alder < 65 år hvis T-score ≤ -3 eller T-score $\leq -2,5$ og én eller flere af følgende risikofaktorer: lav BMI ($< 19 \text{ kg/m}^2$), hoftefraktur hos mor før 75-årsalderen, ubehandlet tidlig menopause og sygdomme associeret med osteoporose (fx kronisk inflammatorisk tarmsygdom, reumatoid arthritis, hypertyreose og cøliaki) eller langvarig immobilisering.

Raloxifen kan anvendes som alternativ, hvis behandling med bisfosfonat ikke er gennemførlig, eller effekten er mangelfuld (defineret som fortsat fald i BMD og nyt lavenergibrud efter et års behandling).

Teriparatid anbefales hos kvinder ≥ 65 år, hvis behandling med bisfosfonat ikke er gennemførlig, eller effekten er mangelfuld og:

- T-score ≤ -4 eller
- T-score ≤ -3 og én eller flere af ovennævnte risikofaktorer.

Kvinder uden tidligere lavenergibrud
Følgende anbefaling er sendt i høring hos udvalgte interessenter:

Bisfosfonat

- Ved alder ≥ 75 år
 - hvis en klinisk risikofaktor og T-score ≤ -3 eller
 - hvis to kliniske risikofaktorer og T-score $\leq -2,5$ eller
 - Hvis tre eller flere risikofaktorer. BMD-bestemmelse er unødvendig.

Adressemærkatet er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

- Ved alder mellem 70 og 74 år
 - hvis en klinisk risikofaktor og T-score $\leq -3,5$
 - hvis to kliniske risikofaktorer og T-score ≤ -3
 - hvis tre eller flere risikofaktorer og T-score $\leq -2,5$.

Strontium kan anvendes som alternativ, hvis behandling med bisfosfonat ikke er gennemførlig. Raloxifen og teriparatid anbefales ikke.

Med kliniske risikofaktorer menes hoftefraktur hos en af forældrene (ingen aldersgrænse), BMI $< 19 \text{ kg/m}^2$ og tilstande associeret med osteoporose fx reumatoid artrit.

NICE og danske behandlingsvejledninger
Anbefalingerne fra NICE skærper i forhold til de seneste danske behandlingsvejledninger nogle af de kliniske faktorer, som kan indgå i en risikovurdering. Det bliver interessant at følge, hvilken indflydelse dette kan få på fremtidige danske vejledninger.

Hos kvinder ≥ 75 år kan behandling med bisfosfonat indledes uden måling af knogledensitet efter ethvert lavenergibrud – og altså ikke kun efter fraktur i hofte og ryg – eller ved tre eller flere kliniske risikofaktorer.

Hos kvinder < 75 år er indikationen for behandling mere snæver, og der er større krav til antallet af risikofaktorer og/eller graden af densitetsnedsættelse. Aktuelt anbefales forebyggende medicinsk behandling ikke til kvinder < 70 år, medmindre de har haft et lavenergibrud.

Konklusion

Bisfosfonater er en veletableret behandling af osteoporose og er første valg, hvis den non-farmakologiske forebyggelse af lavenergibrud skal suppleres med et lægemiddel. Steroidbehandling er en meget vigtig

risikofaktor. Derfor kan patienter få bevilget enkelttilskud til behandling ved et højere niveau af BMD (Tabel 3). Da alendronat er bedst dokumenteret og også er blevet billigt, anbefaler IRF alendronat som førstevalg inden for bisfosfonater. Strontiumrelat eller raloxifen kan anvendes som alternativ, hvis bisfosfonatbehandling ikke er gennemførlig. Teriparatid har kun en plads i behandlingen af patienter, som har haft mindst én vertebral osteoporotisk fraktur, og kun hvis bisfosfonatbehandling ikke er gennemførlig, eller effekten er mangelfuld. Teriparatid er en specialistbehandling.

Tilskudsregler

Der skal søges om enkelttilskud til medicinsk osteoporose behandling. Der kan søges enkelttilskud til teriparatid af speciallæger i endokri-

nologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin. Tilskud gives til patienter med svær sygdom. Alle læger kan derimod søge enkelttilskud til bisfosfonater, strontiumrelat eller raloxifen. Sammenholdt med rekommandationerne fra det engelske NICE giver Lægemedelstyrelsens tilskudskriterier meget vide rammer for enkelttilskud, der normalt vil kunne imødekommes, når mindst én af de i Tabel 3 anførte betingelser er opfyldt og fremgår af ansøgningen.

Nina H. Bjarnason
Klinisk Farmakologisk Afdeling
H:S Rigshospitalet

Bjørn Krølner
Almen praksis, København

Tabel 3. Enkelttilskudskriterier.

Personer med røntgenverificeret lavenergifraktur (dvs. fraktur opstået ved dagligdags aktiviteter eller efter fald på samme niveau) i hofte og/eller ryg. Kopi af røntgenbeskrivelsen for vertebrale frakturer skal vedlægges.

En fraktur i columna defineres som følger:

1. Mindskning af anterior hvirvelhøjde $> 20\%$ i forhold til posterior højde.
2. Mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde $> 20\%$ i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.

Personer med mindst én risikofaktor (se nedenfor) for udvikling af osteoporose, og hvor knogledensitetsmåling på ryg og/eller hofte har vist T-score $< -2,5$. Personens risikofaktor(er) skal oplyses.

Personer i nuværende eller planlagt systemisk glukokortikoidbehandling (svarende til prednisolon $> 5 \text{ mg/døgn}$ i mere end 3 måneder eller intermitterende glukokortikoidbehandling med en samlet varighed på mere end 3 måneder inden for 1 år), og hvor knogledensitetsmåling på ryg og/eller hofte har vist T-score < -1 .

Væsentligste risikofaktorer:

- Arvelig disposition i lige linie for osteoporose
- Kvinder med lav kropsvægt (BMI $< 19 \text{ kg/m}^2$)
- Tidlig lavenergifraktur
- Abnormt tidlig menopause (< 45 år)
- Systemisk glukokortikoidbehandling (5 mg prednisolon dagligt eller derover) i mindst 3 måneder
- Rygning
- Stort alkoholforbrug
- Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens
- Sygdomme associeret med osteoporose