



## M05 Midler mod knoglesygdomme

### Rekommandation

#### Bisfosfonater

- Alendronat og risedronat er rekommanderet da de to bisfosfonater har den stærkeste dokumentation på risikoreduktion for ikke-vertebrale 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 ikke-vertebrale frakturer. Den vertebralfrakturforebyggende virkning af ibandronat kun er dokumenteret ved daglig dosering, og den valgte registrerede dosis ved dosering en gang månedligt er højere end den kumulerede dosis ved daglig dosering. 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.
- Det er svært at udtale sig om optimal behandlingsvarighed for bisfosfonater. I øjeblikket vil man anbefale at afslutte behandlingen eller holde pause efter 5-10 år.

#### Strontium

- Strontium er rekommanderet med forbehold da der ikke specifikt er påvist effekt overfor hoftebrud og der mangler langtids erfaring både hvad gælder effekt og bivirkninger. Kendskabet til strontiums virkningsmekanisme er endvidere ufuldstændig, hvilket vanskeliggør ekstrapolering ud fra langtids erfaring med bisfosfonater. Desuden mangler dokumentation for effekt på glukokortikoidinduceret osteoporose og til behandling af mænd.

#### Raloxifen

- Raloxifen kan kun anvendes af kvinder og er ikke rekommanderet, da der mangler dokumentation for forebyggelse af ikke-vertebrale frakturer og 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

- Begge præparater er rekommanderet med forbehold. De har dokumenteret effekt, når det gælder forebyggelse af vertebrale frakturer, men der foreligger ikke dokumentation for forebyggelse af hofte nære frakturer.

##### Rekommanderet (ækvieffektiv dosis):

Alendronat 10 mg (70 mg 1 gang ugentligt)  
Risedronat 5 mg (35 mg ugentligt)

##### Rekommanderet med forbehold:

Etidronat 61,5 mg (400 mg daglig i 2 uger efterfulgt af 10 ugers pause)  
Ibandronat 5 mg p.o (150 mg månedligt)/ i.v 0,03 mg  
Strontiumranelat 2.000 mg  
Teriparatid 0,02 mg s.c

Parathyreoideahormon 0,100 mg mg s.c.
<b>Ikke rekommanderet</b> Raloxifen

**Ikke rekommanderet**

Raloxifen

## Baggrundsnotat

Lægemidler

Bifosfonater

Strontium

Raloxifen

Teriparatid og parathyreoideahormon (PTH)

Forfattere

Referencer

## Lægemidler

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

## Bifosfonater

### Effekt

Knogleomsætningen er øget hos postmenopausale i forhold til præmenopausale kvinder. Da knogle resorptionen er øget mere end knogleformation, opstår et netto knogletab, der kan måles over tid, som et tab i BMD. Bifosfonatbehandling 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 bifosfonatbehandling, hvor knogleformation overstiger knogleresorption. Det fører til en lille stigning i BMD indtil knogleresorption og formation har opnået et nyt ligevægtsforhold. Herefter er BMD konstant så længe som behandlingen pågår. Det er disse ændringer, som forklarer frakturprofylaksen.

Alendronat har dokumenteret både vertebral og non-vertebral frakturprofylakse, herunder specifik profylakse overfor hoftebrud. Det samme gælder for risedronat.

Etidronatregimet, som ikke er særligt godt dokumenteret, har dokumenteret vertebral frakturprofylakse, men ikke non-vertebral (1). Ibandronat har ligeledes dokumenteret vertebral, men ikke non-vertebral frakturprofylakse. Ibandronat findes som iv formulering (2-4).

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

### Bivirkninger

Bifosfonater kan medføre øvre dyspepsi og bør ikke gives til patienter med ulcus. Der er rejst mistanke om langtidsbivirkninger i form af kæbeosteonekrose (5) og manglende frakturheling (6).

### Interaktioner

Bifosfonater 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 bifosfonater indtages efter foreskrifterne, dvs. om morgenen efter natlig faste og mindst ½-1 time inden indtagelse af morgenmad.

## Praktiske forhold og dosering

Effekten på frakturer er kun vist for dagstabletten. Ugeregimerne har vist samme effekt på BMD, som dagstabletten. Mht. compliance bør ugetabletten normalt foretrækkes.

- 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 14 dage efterfulgt af 10 ugers pause(oral).
  - Ibandronat 150 mg 1 gang månedligt(oral) eller 3 mg iv hver 3.måned.
- 

## Strontium

### Effekt

Virkningsmekanismen af strontium er uafklaret, men størrelsesordenen af responset i frakturprofylakse svarer til bisfosfonatgruppen som helhed. Strontium har både dokumenteret vertebral- og nonvertebral frakturprofylakse, men har ikke fået påvist signifikant profylaktisk effekt, når man ser på hoftebrud alene (7,8).

Strontium indbygges i knoglevævet, og dette introducerer en fejl i BMD-målingen, således at den procentuelle ændring under behandling overestimeres med en faktor 2-3.

### Bivirkninger

Nedre gastrointestinale gener. Sjældne bivirkninger er venetrombose, kramper og kognitive forstyrrelser.

### 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 opslæmmes i 1 glas vand umiddelbart før indtagelsen.

---

## Raloxifen

### Effekt

Knogleomsætningen er øget hos postmenopausale i forhold til præmenopausale kvinder. Da knogle resorptionen er øget mere end knogleformation, opstår et netto knogletab, der kan måles over tid, som et tab i BMD. Behandling med raloxifen 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 raloxifenbehandling, hvor knogleformation overstiger knogleresorption. Det fører til en lille stigning i BMD indtil knogleresorption og formation har opnået et nyt ligevægtsforhold. Herefter er BMD konstant så længe som behandlingen pågår. Det er disse ændringer, som forklarer den vertebrale frakturprofylakse.

Effekten af raloxifen er mindre end effekten af bisfosfonater set som gruppe – både når det gælder ændring i BMD og ændring i frakturrisiko. Således har raloxifen kun dokumenteret effekt på vertebrale frakturer (9).

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 og dyb venetrombose.

### Interaktioner

Raloxifen har ingen fødeinteraktion. Raloxifen metaboliseres ved glucoronidering og er således ikke følsom for hæmning eller induktion af CYP-systemet.

**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 subkutan behandling med stofferne stimulerer knogleformationen. Knogleresorptionen stimuleres ligeledes men ikke i så høj grad som knogleformationen, hvorfor BMD øges. Teriparatid og parathyreoideahormon har således en anden virkningsmekanisme end bisfosfonater, raloxifen og strontium.

Teriparatid er bedre dokumenteret end parathyreoideahormon, hvis man ser til publicerede artikler (10). Teriparatid har således dokumenteret både vertebral og non-vertebral frakturprofylakse, dog er signifikant effekt på risikoen for hoftebrud alene ikke dokumenteret. Der fremgår, af et ikke-publiceret studie, som indgår EMEAs "Scientific Discussion" i forbindelse med godkendelsen, at behandling med parathyreoideahormon medfører en relativ risikoreduktion for ny vertebral fraktur på 61 %, dvs. på samme niveau som teriparatid. Derimod er der ikke dokumenteret non-vertebral frakturprofylakse af parathyreoideahormon (11). Der er ikke sammenlignende studier med bisfosfonater, men teriparatid/parathyreoideahormon skønnes at have en lidt bedre effekt både hvad angår BMD-ændring og frakturprofylakse. Dokumentationen gælder under samtidig behandling med calcium og vitamin D. Behandlingsvarigheden er højst 18 måneder for teriparatid og højst 24 måneder for parathyreoideahormon. Specielt non-vertebral frakturprofylakse kræver fuld behandlingsvarighed. Der er ikke sikkerhed for non-vertebral frakturprofylakse ved behandlingsvarighed under 12 måneder (12).

Efter behandling med teriparatid/parathyreoideahormon er det nødvendigt at behandle med bisfosfonater for at fastholde stigningen i BMD.

**Bivirkninger**

Kvalme, svimmelhed, benkramper 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 18 måneder. Derfor må teriparatid højst gives i 18 måneder, og parathyreoideahormon højst i 24 måneder.

**Interaktioner**

Ingen kendte.

**Dosering**

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

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

**Forfattere**

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Overlæge Charlotte Egsmose (Dansk Rheumatologisk Selskab)
- Læge Hanne Elkjær Andersen (Dansk Selskab for Geriatri)
- Afdelingslæge Pernille Ravn (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)
- Praktiserende læge Anders Munck (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Ledende overlæge, PhD Jeppe Gram (Dansk Endokrinologisk Selskab).

**Referencer**

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. Institut for Rationel Farmakoterapi. Preotact. Studieanmeldelse d. 2. juli 2006. [http://irf.dk/dk/praeparatnyt/preotact\\_pth.htm](http://irf.dk/dk/praeparatnyt/preotact_pth.htm)
  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.

Institut for Rationel Farmakoterapi, 22. februar 2007

---

Institut for Rationel Farmakoterapi - Axel Heides Gade 1 - 2300 København S - tlf. +45 44 88 91 21 - E-mail: [irf@dkma.dk](mailto:irf@dkma.dk)