

# Bisfosfonater förstahandsval vid farmakologisk behandling

## PARENTERAL ADMINISTRATION BÖR ALLTID ÖVERVÄGAS – DENOSUMAB GES I ANDRA HAND

**Märit Wallander**,  
med dr, ST-läkare,  
endokrinkliniken,  
osteoporosmottag-  
ningen, Karolinska  
universitetssjukhuset,  
Huddinge  
● marit.wallander@  
karolinska.se

**Östen Ljunggren**,  
professor, institutio-  
nen för medicinska  
vetenskaper, Aka-  
demiska sjukhuset,  
Uppsala

**Mattias Lorentzon**,  
professor, överlä-  
kare, Sahlgrenska  
akademien, Göte-  
borgs universitet;  
osteoporosmottag-  
ningen, Sahlgrenska  
universitetssjukhuset,  
Mölnadal

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorga-  
nens sjukdomar från 2012 finns rekommendationer  
kring läkemedelsval avseende patienter med osteo-  
poros och hög risk för fraktur [1]. Sammanfattningsvis  
ges där mycket hög prioritet åt att behandla patienter  
med hög risk för fraktur med i första hand bisfosfona-  
ter (veckotablett eller intravenös infusion) och i andra  
hand med denosumab. Tillsammans med osteoporos-  
läkemedel rekommenderas substitution med kalcium  
och D-vitamin. Behandling med kalcium och D-vita-  
min som monoterapi hos osteoporospatienter avråds  
bestämt, såvida inte annan indikation för substitu-  
tion finns.

Eftersom östrogen, selektiv östrogenreceptormodu-  
lator (SERM) och strontium numera i stort sett har ut-  
gått som rekommenderade osteoporosläkemedel, har  
behandlingsarsenalen inom osteoporosområdet all-  
tså reducerats till att innefatta några enstaka prepa-  
rat. Det är dessa som rekommenderas i Svenska osteo-  
porossällskapets vårdprogram från 2015 [2].

### Bisfosfonater

Bisfosfonater, som är den helt dominerande läkeme-  
delsgruppen för behandling av osteoporos, binder till  
hydroxiapatit i skelettet, vilket leder till hämning av  
osteoklasterna. De beredningsformer som rekommende-  
ras är intravenös infusion som ges årligen (zoledron-  
syra) eller veckotablett.

Bisfosfonater lagras in i skelettet, och även vid be-  
handlingsuppehåll kan effekten kvarstå under många  
år [3]. Detta är unikt för just bisfosfonater till skillnad  
från t ex östrogen, denosumab och teriparatid, där  
bentätheten sjunker vid utsättning.

Det finns i dag stark evidens från en mängd rando-  
miserade placebokontrollerade studier som bekräftar  
att behandling med bisfosfonater minskar risken för  
kotfraktur med 40-70 procent, höftfraktur 20-50 pro-  
cent och övriga frakturer med 15-39 procent [4, 5]. Det  
innebär att om man behandlar patienter med mycket  
hög risk för fraktur (>30 procents risk för osteoporos-  
fraktur enligt frakturriskinstrumentet FRAX) blir  
NNT (number needed to treat) i många fall <20, vilket  
är lågt i jämförelse med många andra preventiva läke-  
medelsbehandlingar.

De vanligaste rapporterade biverkningarna från  
veckotabletter är gastrointestinala besvär i form av  
retningar i matsmältningskanalen och magsäck samt led-  
och muskelsmärter. Ett stort problem med veckotablet-  
ter är dock att man i studier har sett att ungefär hälft-  
en av patienterna slutar ta tablettarna efter 1 år och



Foto: Colourbox

»De beredningsformer som rekommenderas är intravenös infusion som ges årligen (zoledronsyra) ...«

### HUVUDBUDSKAP

- Många patienter med osteoporos och hög frakturrisik underbehandlas i dag, trots att evidensen är stark för de läkemedel som rekommenderas.
- Om man behärskar förskrivning av samtliga antiresorptiva preparat, dvs bisfosfonater och denosumab, täcker man in majoriteten av alla patienter med indikation för läkemedelsbehandling.
- Bisfosfonater i intravenös form (zoledronsyra) ges som årlig infusion. Denosumab ges som injektion var 6:e månad. Teriparatid ges som dagliga injektioner och finns som alternativ för patienter med uttalat hög risk för framför allt kotkompression.
- Kalcium och D-vitamin ges som tillskott vid samtidig behandling med osteoporosläkemedel men har vanligen ingen plats som monoterapi.
- Biverkningar av antiresorptiva preparat är i de flesta fall mycket lindriga; mer allvarliga biverkningar är extremt ovanliga. Behandlingsnyttan överväger biverkningsrisken om patienten har hög frakturrisik.

## »Bisfosfonater lagras in i skelettet, och även vid behandlingsuppehåll kan effekten kvarstå under många år ...«

knappt 25 procent kvarstår på behandlingen efter 3 år [6]. Detta har lett till att infusionsbehandling med zoledronsyra (som numera finns att tillgå i generisk form) i många landsting är likställd med veckotablett som förstahandsval och används i hög grad, särskilt hos de allra äldsta. Vid infusionsbehandling med zoledronsyra är en influensalik reaktion under 1-2 dygn efter infusion vanlig (upp till 45 procent risk). Risken för denna biverkan avtar för varje infusionstillfälle, och om paracetamol ges profylaktiskt ses reaktionen hos ca 20 procent vid första tillfället.

För samtliga bisfosfonater, men framför allt för zoledronsyra, gäller att patienten bör ha väsentligen normal njurfunktion (GFR >35 ml/min). För övrigt finns inga kända akuta komplikationsrisker av zoledronsyra som intravenös infusion under ca 20 minuter.

Samtliga ovanstående biverkningar leder oftast inte till större problem, eftersom man kan välja intravenösa bisfosfonater vid gastrointestinala besvär eller byta till denosumab vid systemiska biverkningar av bisfosfonater, sänkt njurfunktion eller om man bedömer att patienten inte skulle klara en influensalik reaktion.

I normalfallet rekommenderas medicinering med veckotablett i 4 till 6 år och zoledronsyra i 3 år. Numera finns det dock efter en stor litteraturgenomgång stöd för att upp till 10 års behandling med veckotablett eller max 6 år med intravenösa bisfosfonater kan vara aktuell för patienter med mycket hög frakturrisik [7].

Hos de allra äldsta sätter man ut läkemedlet efter en begränsad period enligt ovan. Eftersom läkemedlet ger kvarstående frakturskydd, behöver man i de flesta fall inte fundera över att återinsätta preparatet eller

följa bentätheten. Hos yngre individer med behandlingsuppehåll från bisfosfonater kan det vara aktuellt att följa patienten med nya bentäthetsmätningar och klinisk kontroll ungefär vartannat till vart tredje år. Om bentätheten börjar minska eller patienten ådrar sig nya frakturer får man överväga återinsättning av bisfosfonater eller byte till denosumab.

### Denosumab

Denosumab är en monoklonal antikropp som binder till ett protein, RANK-ligand. Detta leder till att preosteoklasterna inte utvecklas till mogna osteoklasterna, och befintliga osteoklasterna får minskad effekt. Denosumab ges som en subkutan injektion var 6:e månad. Man har i långtidsstudier med upp till 10 års duration sett att bentätheten fortsätter att stiga under hela behandlingstiden med kvarstående frakturskydd. Behandlingseffekten liknar den hos intravenösa bisfosfonater, dvs en minskning av risken för kotkompression med ca 70 procent, för höftfraktur med 40 procent och för övriga frakturer med 20 procent [8].

Till skillnad från bisfosfonatbehandling minskar bentätheten efter utsättning av denosumab; man kan till och med få ett rekylfenomen där bensammansättningen ökar kraftigt efter avbrytande av behandlingen [9]. Därmed är behandlingsuppehåll inte aktuellt med denosumab, vilket gör att man i nuläget får välja tillsvidarebehandling eller att efter ett antal år försöka »låsa« bentätheten med bisfosfonat [10]. Detta kan förstås kompliceras av det faktum att man valde denosumab just på grund av att patienten inte tolererar bisfosfonater. Hos majoriteten av patienter med högst frakturrisik, dvs de allra äldsta, är detta inte något problem, eftersom man helt enkelt behandlar tills vidare och sätter ut denosumab när man sanerar läkemedelslistan i livets slutskede.

Denosumab kan ges även till patienter med GFR <35 ml/min. Hos patienter med mycket nedsatt njurfunktion (kronisk njursjukdom fas 4-5) finns ökad risk för hypokalcemi under de första veckorna efter administration [11]. I de fall där man anser att det finns indikation för behandling med denosumab trots låg njurfunktion bör patienten skötas av specialist, eftersom

**TABELL 1.** Faktorer som påverkar val av anti-resorptiv behandling.

Faktor	Behandling
Hög ålder (>ca 80 år), kognitiv svikt, sväljningssvårigheter eller malabsorption (celiaki, gastrisk bypass etc)	Mest lämpligt med parenterala preparat (zoledronsyra eller denosumab).
Tillfällig behandling med högdos kortison (vid t ex polymyalgia rheumatica)	Behandling med bisfosfonater är mest lämpligt. En infusion zoledronsyra kan i många fall räcka om patienten ska behandlas med kortison i 12-18 månader och inte har övriga riskfaktorer eller extremt hög frakturrisik.
Sänkt njurfunktion (estimerad GFR <35 ml/min)	Bisfosfonater är inte lämplig behandling, behandling med denosumab bör övervägas. Vid långvarig grav njurfunktionsnedsättning är det ibland inte aktuellt med någon anti-resorptiv behandling alls. Specialist bör konsulteras.
Tidigare biverkningar	Om veckotablett tidigare gett gastrointestinala biverkningar, kan man välja zoledronsyra. Vid tidigare systembiverkningar av bisfosfonater, överväg denosumab.
Låg ålder (<ca 60 år)	Omvärdera behandlingsindikationen (unga har mer sällan hög risk för fraktur). Om en kvinna redan behandlas med östrogen på grund av klimakteriebesvär och har indikation för osteoporosläkemedel, kan man oftast invänta utsättning av östrogen, som dock ska efterföljas av anti-resorptiv behandling. Ofta är behandling med bisfosfonater mest lämplig hos »unga äldre« på grund av kvarstående effekt under lång tid. Beakta att bentätheten minskar efter behandlingsstopp med denosumab.

## »... risken för att drabbas av osteoporosfraktur hos en obehandlad högriskpatient är extremt mycket högre än risken för långtidsbiverkningar.«

man kan behöva substituera med mycket höga doser kalcium och följa kalciumvärdena tätt. För övrigt ses i stora studier inga frekventa biverkningar av denosumab [12].

### Valet mellan bisfosfonat och denosumab

Vilken typ av antiresorptiv behandling man ska välja beror på en mängd faktorer; de viktigaste sammanfattas i Tabell 1.

Något som är värt att understryka är att veckotablett oftast inte är ett bra val för de allra äldsta. Förutom att preparatet måste tas enligt strikta ordinationer för att över huvud taget tas upp biologiskt (fastande med ett stort glas vatten, vänta med övriga läkemedel och mat) är följsamheten redan så låg i befolkningen [6] att man vid tecken till kognitiv svikt eller malabsorption bör välja parenterala alternativ.

Samtliga preparat är också godkända för behandling av osteoporos hos män och då i samma dos som för kvinnor.

### Anabol behandling

Teriparatid är det första anabola preparat som blev godkänt för behandling av osteoporos. Läkemedlet består av en del av den humana parathormonmolekylen (PTH), och vid intermittent behandling (daglig subkutan injektion som patienten tar själv) ses kraftigt ökad bentäthet framför allt i kotor; risken för kotkompression minskas med ca 65 procent (alltså likvärdigt med zoledronsyra eller denosumab) [13].

Läkemedlet är i nuläget mycket dyrare än de antiresorptiva preparaten och har även specifika villkor för substitution (se Fass), vilket gör att behandlingen bör skötas av specialist inom osteoporosområdet. Bentätheten minskar snabbt efter utsättning, och teriparatid bör då direkt efterföljas av ett antiresorptivt preparat.

### Kalcium och D-vitamin

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer framgår det tydligt att monoterapi med kalcium och D-vitamin på indikationen osteoporos är »icke-göra« i de flesta fall [1]. Det finns alltså inget belägg för att patienter som har så pass låg risk för fraktur att man inte väljer osteoporosläkemedel i stället ska få behandling med kalcium och/eller D-vitamin (om man inte har någon annan indikation, t ex grav D-vitaminbrist [14]).

Ett undantag är de allra äldsta, där både malabsorption och låg solexponering kan leda till bristtillstånd, men även där är evidensen för att substitutionen ger frakturskydd sparsam.

Däremot ska D-vitamin förskrivas i samband med att patienten behandlas med antiresorptiva preparat, eftersom både bisfosfonater och denosumab kan

ge något lägre nivåer av kalcium i blodet med efterföljande PTH-stegring. Hos patienter med njurstensproblem eller lindrig primär hyperparatyreoidism ska man förstås undvika att ge extra kalcium. Om patienten får svåra biverkningar i form av förstoppning kan man i stället rekommendera substitution med enbart D-vitamin. I Sverige, där vi i globala jämförelser har ett högt intag av kalcium i vår kost (vid normal kost), räcker det oftast med tillägg av 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin dagligen.

### Ovanliga biverkningar – behandlingsnytta överväger risk

För ca 10 år sedan rapporterades för första gången skelettbiverkningar som var relaterade till behandling med bisfosfonater. Osteonekros i käkbenet är ett tillstånd med blottat nekrotiskt ben i käkbensregionen under >8 veckor. Det är vanligast vid högdosbehandling med bisfosfonater hos patienter med maligna sjukdomar och mer sällsynt vid behandling av osteoporos. Incidensen i studier är mellan 1/10 000 och 1/100 000 behandlingsår, dvs biverkan är mycket ovanlig och hos »vanliga osteoporospatienter« närmast den hos normalbefolkningen [15].

Under senare år har även subtrokantära och diafysära tvärfrakturet i femur rapporterats hos patienter som långtidsbehandlats med bisfosfonater. Incidensen för dessa »atypiska femurfrakturet« har varierat mellan 3,2 och 50/100 000/år, och det finns en korrelation till behandlingens längd [16].

I en nyligen publicerad nationell registerstudie från Danmark där man inkluderat knappt 62 000 män och kvinnor som behandlats med alendronat (varav en del >10 år) kunde man i diagnosregister se 3,4 femurskaftfrakturet eller subtrokantära frakturet per 1 000 patientår (med vetskap om att endast ca 3 procent av dessa frakturet i själva verket rör sig om atypiska frakturet [17]) i jämförelse med 16,2 höftfrakturet per 1 000 patientår. Risken att drabbas av femurskaftfraktur eller subtrokantär fraktur var lägre hos behandlade med god följsamhet än bland övriga behandlade och ökade inte med lång behandlingstid (≥10 år). Ytterligare 5 års behandling med alendronat (utöver de 5 första åren) beräknades resultera i ett NNH (number needed to harm) på 1 449 för femurskaftfraktur eller subtrokantär fraktur, medan NNT uppgick till 38 för höftfraktur [18].

Troligen är risk-nyttasambandet i verkligheten betydligt gynnsammare, eftersom få femurskaftfrakturet eller subtrokantära frakturet är atypiska. Sannolikt har inte alla samma risk att drabbas av atypisk femurfraktur, men i nuläget finns ingen forskning som kan ge oss vägledning om vilka patienter som bör undvika antiresorptiv behandling.

Biverkningarna har, trots att de är så sällan förekommande, fått en massmedial uppmärksamhet

## »... den absolut största faran man kan utsätta en högriskpatient för är att låta denne gå obehandlad med ökad risk för höftfraktur ...«

som stundtals överskuggat det faktum att risken för att drabbas av osteoporosfraktur hos en obehandlad högriskpatient är extremt mycket högre än risken för långtidsbiverkningar. Det är därmed viktigt att påminna sig om att den absolut största faran man kan utsätta en högriskpatient för är att låta denne gå obehandlad med ökad risk för höftfraktur (med substansiellt ökad mortalitetsrisk) eller kotkompression.

Som exempel från de amerikanska rekommendationerna [7] kan det uppskattas att man efter 5 års behandling med bisfosfonater hos 100 000 individer har undvikit 175 höftfrakturer, 1 470 kotkompressioner och 945 radiusfrakturer på bekostnad av endast 16 atypiska femurfrakturer. Det är dock alltid viktigt att man gör

en helhetsbedömning och fattar ett övervägt beslut vid behandling med osteoporosläkemedel - och att man fokuserar på att behandla just högriskpatienter och inte unga friska individer med låg risk för fraktur. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Märta Wallander har fått konsultarvode från Amgen. Östen Ljunggren har fått föreläsningssarvode från Amgen och Lilly. Mattias Lorentzon har fått föreläsningssarvode från Amgen, Lilly, Novartis, Meda, Servier, GE-Lunar och Santax Medico/Hologic.

*Citera som: Läkartidningen. 2016;113:D9H7*

## REFERENSER

- Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012. Osteoporos, artros, inflammatorisk ryggsjukdom och ankyloserande spondylit, psoriasisartrit och reumatoid artrit. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012. Artikelnr 2012-5-1.
- Svenska osteoporossällskapet (SVOS). Vårdprogram för osteoporos. 2015. <http://www.svos.se/site/wp-content/uploads/2015/12/SVOS-vårdprogram-osteoporos-2015-1.pdf>
- Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate - results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012;50:1389-93.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
- 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.
- Landfeldt E, Ström O, Robbins S, et al. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures - the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int*. 2012;23:433-43.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31:16-35.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361:756-65.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:972-80.
- Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al; DAPS Investigators. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2012;23:317-26.
- Dave V, Chiang CY, Booth J, et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol*. 2015;41:129-37.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015;26:2773-83.
- 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.
- Lorentzon M, Åkesson K, Mellström D, et al. D-vitaminbehandling och skeletthälsa - svenska riktlinjer behövs. Rekommendationer från Svenska osteoporossällskapets kliniska expertgrupp. *Läkartidningen*. 2014;111: CW6C.
- Khan A, Morrison A, Cheung A, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int*. 2016;27:853-9.
- Shane E, Burr D, Abrahamson B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1-23.
- Schilcher J, Koepfen V, Aspenberg P, et al. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop*. 2015;86:100-7.
- Abrahamson B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, et al. Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nationwide cohort and nested case-control study. *BMJ*. 2016;353:i3365.