Langtidsbehandling af osteoporosepatienter med bisfosfonater

Behandling med bisfosfonater anses i dag for at være den mest veletablerede behandling af osteoporose [1]. Og det stadigt stigende antal osteoporosepatienter, der får bisfosfonater, gør det relevant at give et overblik over den seneste viden om langtidsbehandling og på den måde medvirke til at forbedre grundlaget for en mere sikker behandling.

Bisfosfonater – et udbredt behandlingsregime i Danmark

Når den primære forebyggende behandling med calcium og D-vitamin er utilstrækkelig, er brug af bisfosfonater til behandling af osteoporose det mest udbredte behandlingsregime [1]. Tabel 1 viser de bisfosfonater, der bliver brugt til behandling af osteoporose i Danmark.

Tabel 1. Bisfosfonater, der er markedsført i Danmark til behandling af osteroporose. Bisfosfonater uden denne indikation er undtaget. Disse inkluderer Bonefos (clodronat), Pamidronatdinatrium (pamidronat), Bondronat® (ibandronat) og Zometa® (zoledronat). M: Markedsført, A: Afregistreret.

Lægemiddelnavn	Aktivt lægemiddelstof	Styrke / dosering
Didronel* (M:1995)	Etidronat	Tabletter a 200 mg. Behandlingskur.
Fosamax® ugetablet m.fl. (M:2001) Fosamax® (M:1995)	Alendronat	Tabletter a 70 mg./ 1x ugentligt. Tabletter a 10 mg./ 1x dagligt.
Fosavance® (M:2005)	Alendronat/Cholecalciferol Vitamin D3	Tabletter a 70mg/70µg. 1x ugentligt
Bonviva** (M: 2005)	Ibandronat	Tabletter a 150 mg./ 1x månedligt. Injektion 1 mg/ml/ 3 mg i.v. hver 3. måned.
Optinate® Septimum m.fl. (M: 2004)	Risedronat	Tabletter a 35 mg/ 1x ugentligt.
Aclasta® (M:2007)	Zoledronat	Infusionsvæske opløsning, 5 mg/ml/ 15 min 1x årligt.

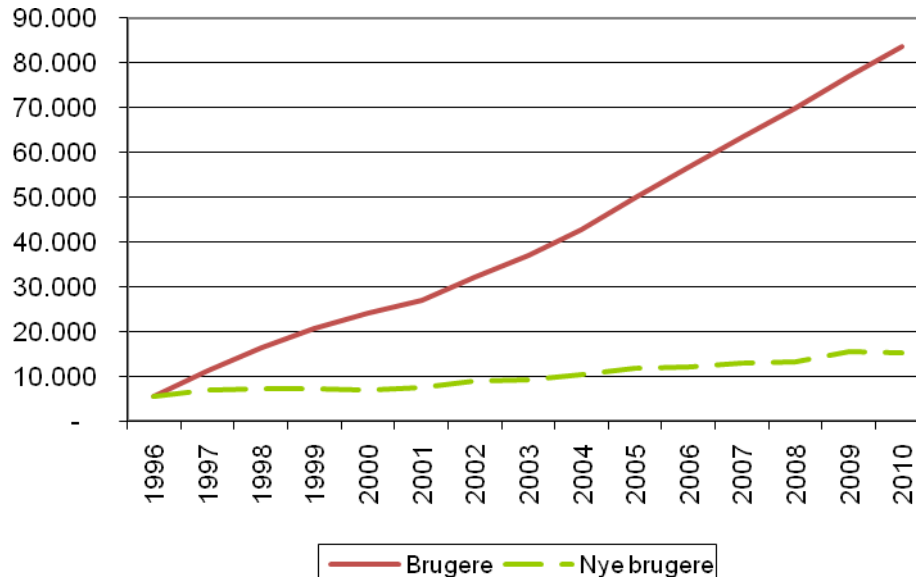
*Didronate®, der indeholder etidronat (M: 1983 – A: 2010), var ikke godkendt til behandling af osteoporose, men blev i 1994 godkendt til behandling af osteopeni og højrisiko for vertebrale kompressionsfrakturer.

** Bonviva er kun godkendt til forebyggelse af vertebrale frakturer.

Ifølge Lægemiddelstyrelsens Lægemiddelstatistikregister var der i 2010 1,5 % af den samlede befolkning i behandling med bisfosfonater og 5,6 % af kvinder over 45 år.

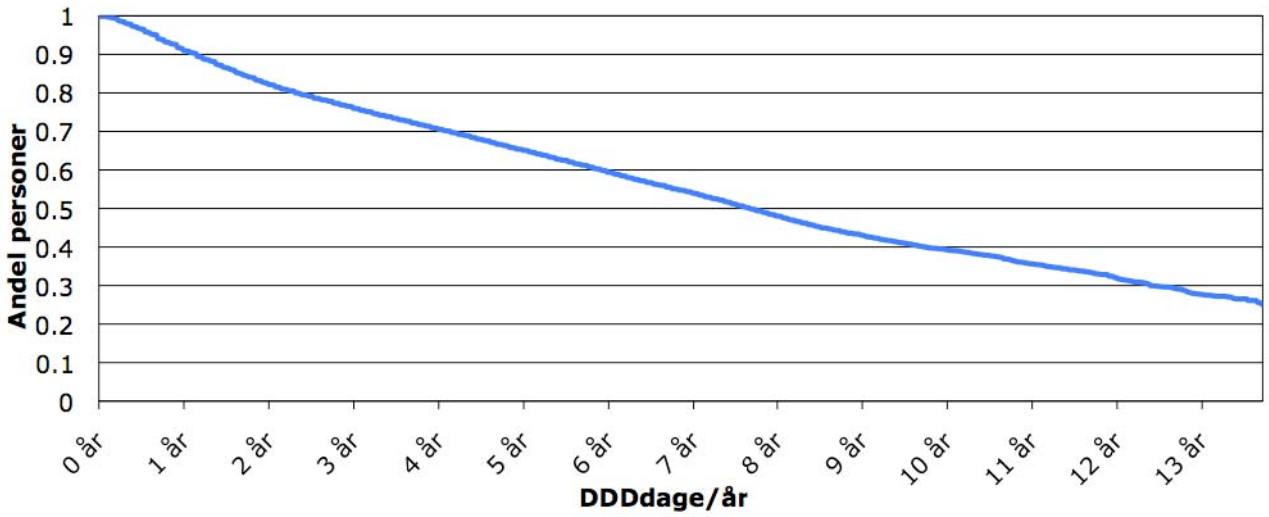
På bare seks år er antallet af brugere fordoblet fra ca. 40.000 i 2004 til mere end 80.000 i 2010 (Se figur 1).

Figur 1: Forbrug af bisfosfonater til behandling af osteoporose. Samlet antal brugere og nye brugere opgjort per år. Nye brugere er brugere der har indløst deres første recept på bisfosfonater det pågældende år.



Antallet af nye brugere er stigende og udgør i 2010 en femtedel af alle brugere. Stigningen i antallet af nye brugere er dog væsentlig mindre end stigningen i totale antal brugere, hvilket tyder på, at en stor andel af patienterne forbliver i behandlingen.

Figur 2: Kaplan Meier kurve over behandlingsvarigheden for patienter i behandling med bisfosfonater i perioden 1/1 1996 – 31/12 2010 (i alt 123.698 brugere). Brugere, der har indløst mindre end tre recepter, er ekskluderet. Behandlingstiden er beregnet ud fra gennemsnitlige døgndoser (DDD), hvor 1 DDD = 1 dag.



Brugerne, der først er etableret i behandling med bisfosfonater, fortsætter ofte i langvarige behandlingsforløb, i nogle tilfælde måske endda livslange (se figur 2). Halvdelen af de patienter, der er påbegyndt behandling med bisfosfonater, er stadig i behandling efter knap otte år. Modellen er ikke beregnet på tid og tager derfor ikke højde for eventuelle pauser i behandlingstiden. Den kliniske behandling kan derfor være længere end vist i figuren.

Sandsynligheden for at brugerne stadig er i behandling efter fem år er 65 %, og mere viden om effekt og sikkerhed ved langtidsbehandling er derfor vigtig.

For at fokusere på varigheden af etableret behandling er brugere, der indløser mindre end tre recepter, udeladt i modellen. Modellen kan derfor ikke bruges til at vurdere komplians i starten af behandlingen, hvor tidligere studier viser at den ofte er lav.

Begrænset viden om langtidsbehandling med bisfosfonater

De kliniske studier, der har ligget til grund for godkendelsen af bisfosfonaterne, har en varighed på tre til fire år, og nogle af disse studier har en yderligere opfølgningstid på 2-3 år. Der er relativt lang tid sammenlignet med kliniske studier af anden medicin. Inden for en femårig behandlingsperiode er bisfosfonater til osteoporosepatienter veldokumenteret, men når behandlingsforløbet strækker sig længere end fem år, mangler vi evidens for bisfosfonaternes sikkerhed og effekt. Kun det såkaldte FLEX-studie har set på langtidseffekten ved brug af alendronat, og studiet har ikke givet ny viden om sikkerheden ved langvarig brug af bisfosfonater.

FLEX-studiet finder en signifikant lavere risiko for kliniske spinalfrakturer, men ikke for morformetriske vertebrale frakturer, efter fortsat behandling i ti år sammenlignet med ophør efter fem år. Der var ingen effekt på non-vertebrale frakturer. [2].

I anden senere post-hoc analyse af samme studie har man opdelt patienterne afhængig af knogletæthed og frakturanamnese. Her finder man i en af analyserne en reduktion i incidensen af non-vertebrale frakturer, som er begrænset til kvinder uden fraturanamnese, men med en femoral neck T-score < -2,5 [3].

Betydningen af disse forskelle i praksis er stadig genstand for diskussion, hvilket også fremgår af en nylig publiceret artikel, hvor forfatteren understreger at der i FLEX-studiet stort set ingen forskel ses ved de fleste frakturtyper ved fortsat behandling op til 10 år og konkluderer at evidensen for yderligere effekt af alendronat op til 10 år er meget begrænset samt studiet er baseret på datasæt, hvor der har været et stort frafald i studiepopulationen [4]

Et studie, der har set på forbruget af risedronat, finder ingen yderligere gavn af syv års behandling sammenlignet med behandling efter tre til fire år[5].

Mulige langtidsbivirkninger – nyeste viden

Spontane bivirkningsindberetninger - et vigtigt redskab til mere viden om mulige langtidsbivirkninger

De mest almindelige bivirkninger, der er set i kliniske studier af bisfosfonater, er gastrointestinale bivirkninger og influenzalignende symptomer. Der er registeret lidt over 400 bivirkningsindberetninger vedrørende bisfosfonater i Lægemiddelstyrelsens bivirkningsdatabase frem til 31. juli 2011.Langt størstedelen drejer sig om gastrointestinale symptomer og symptomer i muskler og led, helt i overensstemmelse med det, studierne har vist.

Spontane bivirkningsindberetninger fra klinisk anvendelse og fra den publicerede litteratur er et betydningsfuldt redskab, når det drejer sig om overvågningen af sjældne bivirkninger og bivirkninger ved langtidsbehandling.

Det var blandt andet indberetninger, der førte til nærmere analyse af atypiske stressfrakturer, kæbenekrose, spiserørscancer som mulige langtidsbivirkninger ved behandling med bisfosfonater. I dag er kæbenekrose en anerkendt bivirkning, mens der for spiserørscancer ikke foreligger tilstrækkelig evidens. Atypiske stressfrakturer bliver stadig analyseret som en mulig langtidsbivirkning.

Atypiske stressfrakturer

Evidensen for atypiske stressfrakturer som en langtidsbivirkning ved bisfosfonat behandling kommer fra gennemgang af bivirkningsindberetninger såvel som nyligt publicerede studier [6, 15].

De fleste tilfælde af atypiske stressfrakturer er set hos patienter i behandling med alendronat. I en nyligt afsluttet europæisk gennemgang af indberetninger var mediantiden fra behandlingsstart med alendronat til fraktur fem år, men med symptomdebut varierende fra ét til 12 års behandling. Patienterne oplevede i en del tilfælde lårbenssmerter uger til måneder før forekomst af en komplet lårbensfraktur. Frakturerne har primært været bilaterale og blev også indberettet som frakturer, der har været svære at hele. Også frakturer ved brug af andre bisfosfonater er indberettet, men hyppigheden ved disse er langt lavere.

Der er i Danmark indberettet ét tilfælde af atypisk stressfraktur hos en patient efter ti års behandling med alendronat.

En underliggende patofysiologisk mekanisme kan tænkes at være en konsekvens af langvarig hæmning af knogleomsætningen, hvor akkumulering af mikroskader og ændringer i knoglernes mineralisering kan give risiko for denne særlige type frakturer [7]. Alle bisfosfonater påvirker knogleomsætningen, og derfor er det plausibelt, at atypiske frakturer er en klasseeffekt, der, på grund af forskelle i udbredelse og behandlingsvarighed, endnu primært er set i forbindelse med alendronat. Dette afspejles også i resultatet fra den nylige europæiske gennemgang, hvor man har besluttet at tilføje advarsler herom i produktinformationen for samtlige bisfosfonater.

Generelt vurderes risikoen for atypiske frakturer at være lille, og flere studier har vist, at forebyggelsen af osteoporoserelaterede frakturer er væsentlig højere end risikoen for atypiske stressfrakturer [8].

Kæbenekrose (ONJ)

ONJ er en sjælden bivirkning. Studier har vist, at risikoen for ONJ er langt højere ved i.v.-behandling af cancerpatienter (0,8 % – 12 %) i forhold til oral behandling af osteoporosepatienter (0,0004% - 0,06 %) [9]. Denne forskel vurderes dog ikke at skyldes forskelle i indikationen, men i højere grad forskelle i potens, kumulativ dosis og administrationsvej mellem de to patientgrupper - her er det værd at notere, at det mest potente bisfosfonat, zoledronat, nu også er godkendt til årlig i.v.-behandling af osteoporose (se tabel 1).

Den underliggende patofysiologiske mekanisme for ONJ er stadig ukendt, men bisfosfonatinduceret påvirkning af immunforsvaret og af kardannelse lokalt i kæben [10] samt actinomycesinfektion er under mistanke som medvirkende årsager [11].

Vi har i Lægemiddelstyrelsen registreret 46 tilfælde af ONJ. Der er indberettet fire tilfælde af ONJ efter brug af alendronat samt et tilfælde ved brug af ibandronatpræparatet Bonviva til osteoporosebehandling. De resterende indberetninger er alle relateret til bisfosfonater anvendt ved cancerbehandling. Heraf var 35 indberetninger relateret til zoledronatpræparatet Zometa.

Spiserørscancer

Da gastrointestinale bivirkninger, inklusiv ulcera og esophagitis, er velkendte for bisfosfonater, har spiserørscancer længe været overvåget af både nationale og internationale myndigheder som en mulig risiko ved oral behandling med bisfosfonater. Ligeledes er der for nyligt publiceret tre undersøgelser af denne mulige sammenhæng [12-14]. Resultaterne er dog ikke entydige, og i en nylig EU-gennemgang fandt man ikke tilstrækkelig evidens for en sammenhæng mellem bisfosfonater og spiserørscancer.

I Danmark er der indberettet ét tilfælde af spiserørscancer efter behandling med bisfosfonater. Indberetningen drejer sig om en osteoporosepatient i behandling med Bonviva (ibandronat), der efter kun et års behandling udviklede metastaserende spiserørscancer.

Mulige tiltag for at øge patientsikkerheden

Forskere og myndigheder i Danmark og i udlandet har kigget på forskellige tiltag, der kan øge sikkerheden for de patienter, der er i behandling med bisfosfonater.

For mange osteoporosepatienter vil risikoen for frakturer være så høj, at fortsat behandling med bisfosfonater er det mest optimale, mens overvejelserne om benefit/risk er mere komplicerede for osteoporosepatienter med lavere risiko for frakturer. Læger rådes derfor til kritisk at revurdere behandlingen for den enkelte patient efter fem år [15]. På nuværende tidspunkt findes der ikke en model til at bestemme den absolutte risiko for fraktur hos patienter i længerevarende behandling med bisfosfonater.

Det tyder dog på, at det vil være muligt at pausere behandling med bisfosfonater, da studier har vist, at bisfosfonater, især alendronat og zoledronat, med høj bindingsaffinitet, kan ophobes i skelettet og afgive stoffet over flere år med en effekt til følge [16-18], men det er ikke klinisk bevist, hvad en pause har af konsekvenser for kompliante patienter i mange års behandling.

Den nye NICE-guideline fra januar 2011 efterspørger flere undersøgelser for at definere den optimale behandlingsvarighed med bisfosfonater [19], og forskning i langtidseffekt af bisfosfonater på knogleomsætningen har været særligt prioriteret af det Europæiske Lægemiddelagentur i 2010 [20].

For de senest godkendte bisfosfonater, Aclasta® og Bonviva, er der udarbejdet risikostyringsprogrammer, hvor firmaerne er pålagt at lave fortsat opfølgning på patienterne fra de kliniske studier.

Særlige opmærksomhedspunkter til klinisk praksis

Indtil der er mere afklaring omkring langtidseffekten, er det vigtigt at være opmærksom på symptomer hos patienter i behandling med bisfosfonater, der kan signalere mulige langtidsbivirkninger.

- Længerevarende lårbenssmerter (uger eller måneder) kan være tegn på atypiske frakturer.

- Tandhygiejne er særligt vigtigt for patienter i behandling med bisfosfonater for at undgå tandindgreb på grund af risikoen for ONJ. Patienter bør derfor få anbefalet et tandeftersyn før behandling med bisfosfonater påbegyndes, så eventuelle større forestående tandindgreb kan foretages før opstart af behandlingen.

- Symptomer som esophagitis, der opstår efter længere tids uproblematisk behandling, skal undersøges, og ændring i behandlingsregime bør overvejes ved vedvarende spiserørsirritation.

Derudover er det også væsentlig at vurdere muligheden for at seponere behandlingen hos visse patientgrupper ud fra BMD og patientens andre risikofaktorer (lav risiko for frakturer).

Sidst men ikke mindst er bivirkningsindberetninger et vigtigt redskab til at opdage og overvåge nye mulige bivirkninger, og derfor er det vigtigt fortsat at indberette de alvorlige bivirkninger, der bliver observeret i klinikken.

Referencer

1. Sundhed.dk http://www.laegehaandbogen.dk/default.aspx?document=7342

2. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 296 (24): 2927-38.

3. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM (2010) Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. J Bone Miner Res.

4. Ott SM (2011) What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? Cleve Clin J Med. 2011 Sep;78(9):619-30

5. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA (2004) Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 75 (6): 462-8

6. JAMA. 2011 Feb 23;305(8):783-9. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A.

7. Odvina et. al. Severely Suppressed Bone Turnover: A Potential Complication of Alendronate Therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3):1294-1301.

8. Rizzoli R et. al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. Osteoporos Int. 2011 Feb;22(2):373-90. Epub 2010 Nov 18.

9. Position Paper on Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), 2007 rev.2009.

10. Adamo V et.al. Current knowledge and future directions on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2008 Jun;9(8):1351-61.

11. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? Bone. 2009 Jan;44(1):4-10. Epub 2008 Oct. 7.

12. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. J Am Med Assoc. 2010; 304: 657-663.

13. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Eng J Med. 2009; 360: 1789.

14. Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. N Eng J Med. 2009; 360: 1789-1790.

15. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster D, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Koval K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Sen HT, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte M. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone. American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010 Nov; 25(11):2267-94.

16. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, Briggs SE, Thomas MG, Ellis-Pegler RB, Callon KE, Gamle GD, Reid IR (2008) Effect of intravenous zoledronate on bone turnover and BMD persist for at least 24 mounth. J Bone Miner Res 23: 1304-1308.

17. Russel RCG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ 2008 Mechanisms of action of bisphosphonates: Simalarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporose Int 19:733-75918.

18. Papapoulos SE, Cremers SC (2007) Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. N Engl J Med 356: 1075-1076

19. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 161 (amended): Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Issue date october 2008 (amended January 2010 and January 2011). http://guidance.nice.org.uk/TA161/Guidance/pdf/English

20. EMA 2010 Priorities for Drug Safety Research: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/03/WC500076320.pdf