



Farmakologisk behandling af osteoporose



Den Nationale Rekommandationsliste

Farmakologisk behandling af osteoporose
Den Nationale Rekommandationsliste

© Sundhedsstyrelsen, 2019.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sprog: Dansk
Version: HØRINGSVERSION

Indholdsfortegnelse

Introduktion	4
1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste	4
1.2. Om dette baggrundsnotat	5
2. Emneafgrænsning	6
2.1. Patientgruppe	6
2.2. Lægemiddelgrupper	6
3. Bisfosfonater	7
3.1. Fokuseret spørgsmål	7
3.2. Vurderede lægemidler	7
3.3. Virkningsmekanisme	7
3.4. Evidensgennemgang	7
3.5. Sammenfatning og rekommandationer	11
4. Selektive Østrogenreceptormodulatorer	13
4.1. Fokuseret spørgsmål	13
4.2. Vurderede lægemidler	13
4.3. Virkningsmekanisme	13
4.4. Evidensgennemgang	13
4.5. Sammenfatning og rekommandationer	16
5. Denosumab	18
5.1. Fokuseret spørgsmål	18
5.2. Vurderede lægemidler	18
5.3. Virkningsmekanisme	18
5.4. Evidensgennemgang	18
5.5. Sammenfatning og rekommandationer	22
Referenceliste	23
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	28
Bilag 2: Udvælgelse af evidensgrundlaget	32
Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger	33
Bilag 4: Forfattere	34
Bilag 5: Ordliste	35

Introduktion

1.1. Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med en specialistgruppe under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL er baseret på fokuserede spørgsmål ([bilag 1](#)), en dokumenteret litteraturudvælgelsesproces ([bilag 2](#)), gennemgang af evidens for lægemidlernes effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer herunder relevante patientpræferencer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupper, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for den enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Ligeledes er ikke-rekommanderede lægemidler ikke nødvendigvis ligeværdige. Baggrundsnotatet vil blive opdateret løbende i takt med, at der kommer ny relevant viden om de omfattede lægemidler, eller der bliver markedsført nye lægemidler relevante for baggrundsnotatet. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. I nærværende baggrundsnotat vurderes den tilgrundliggende evidens for effekt og bivirkninger til lægemidler inden for samme lægemiddelgruppe.

Den Nationale Rekommandationsliste er ikke en behandlingsvejledning, der gives ikke anbefalinger på tværs af lægemiddelgrupper, og overvejelser vedr. lægemidlers pris og tilskudsstatus indgår ikke i vurderingen.

1.2. Om dette baggrundsnotat

Baggrundsnotatet omfatter 3 lægemiddelgrupper, hvortil der gives anbefalinger i forhold til valg af lægemiddel inden for de enkelte lægemiddelgrupper:

- Bisfosfonater (alendronat, risedronat, ibandronat)
- Selektive østrogenreceptormodulatorer (raloxifen)
- Biologiske lægemidler der hæmmer knogleresorptionen (denosumab)

HØRINGSVERSION

2. Emneafgrænsning

2.1. Patientgruppe

Dette baggrundsnotat omhandler postmenopausal og senil osteoporose, dvs. postmenopausale kvinder samt mænd over 60 år med osteoporose, som har en øget risiko for at pådrage sig osteoporotiske knoglebrud. Det forudsættes, at sekundær osteoporose er udelukket. Baggrundsnotatet omfatter ikke præmenopausal osteoporose, osteoporose blandt mænd under 60 år, eller knoglerelaterede manifestationer ved malign sygdom, idet farmakologisk forebyggelse og/eller behandling af disse tilstande betragtes som specialistbehandling ⁽¹⁾. Behandling af svær spinal osteoporose med multiple vertebrale frakturer vil ligeledes som regel varetages i specialistregi og er ikke omfattet af dette notat. Endelig vil de særlige forhold vedrørende forebyggelse af osteoporose, der gør sig gældende ved glukokortikoidbehandling, blive belyst i et særskilt baggrundsnotat.

2.2. Lægemiddelgrupper

Baggrundsnotatet omfatter følgende lægemiddelgrupper: bisfosfonater (alendronat, risedronat, ibandronat), den selektive østrogenreceptormodulator raloxifen, samt denosumab, som er et biologisk lægemiddel (humant monoklonalt IgG2-antistof), der hæmmer knogleresorptionen.

Det forudsættes, at non-farmakologisk frakturprofylakse er optimeret (med fokus på kost, motion, rygning og alkohol, samt faldforebyggende tiltag), samt at behandling med calcium og vitamin D er iværksat (dagligt tilskud på 800-1000 mg calcium samt 20-40 mcg (800-1600 IE) vitamin D) ⁽²⁾. Det bemærkes i øvrigt, at der i baggrundsnotatet ikke indgår overvejelser vedrørende behandlingsvarighed og/eller behandlingspauser.

Baggrundsnotatet omfatter ikke zoledronsyre, idet præparatet administreres intravenøst (i.v.), og derfor fortrinsvist gives i hospitalsregi. Behandling med parathyroideahormon-analoger betragtes som en specialistopgave, og er ikke medtaget i dette baggrundsnotat. Østrogen er udeladt, da denne behandling ikke længere anses for at være (primært) indiceret til postmenopausal osteoporose. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger (særligt en betydeligt øget risiko for myocardiinfarkt), anbefaler det europæiske lægemiddelagentur, at brugen af strontiumranelat begrænses til personer med svær osteoporose, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte eller kontraindicerede ⁽³⁾. Specialistgruppen anbefaler derfor, at strontiumranelat kun anvendes i samarbejde med en speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin, hvor erfaring med denne behandling findes, hvorfor præparatet ikke medtages i dette notat. Endelig er kombinationspræparater indeholdende bisfosfonat og vitamin D ikke vurderet som særskilt stofgruppe.

3. Bisfosfonater

3.1. Fokuseret spørgsmål

Når bisfosfonater er indiceret som farmakologisk behandling ved osteoporose, hvilke er da rekommanderet?

3.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis
Alendronat	Tablet	70 mg p.o. ugentligt*
Alendronat	Tablet	10 mg p.o. dagligt
Risedronat	Tablet	35 mg p.o. ugentligt
Ibandronat	Tablet	150 mg p.o. månedligt*

* Doseringen er off-label til mænd, om end den kliniske erfaring er betydelig.

3.3. Virkningsmekanisme

Bisfosfonaterne hæmmer osteoklastaktiviteten og har en antiresorptiv effekt ved at hæmme nedbrydningen af knoglevæv. Herved øges knoglemineralindholdet.

3.4. Evidensgennemgang

Der blev identificeret et systematisk review ⁽⁴⁾, som anvendes til besvarelse af spørgsmål vedr. den fraktur reducerende effekt af bisfosfonater. Det anvendte review omfatter netværks-metaanalyser af 36 randomiserede kontrollerede studier og der blev inkluderet litteratur frem til 2014. Patientpopulationen omfattede kvinder og mænd (mænd indgik i 7/36 studier) med primær osteoporose. Follow-up tiden varierede fra 24 til 48 måneder. Patienternes baseline risiko for fraktur varierede på tværs af de studier, der var inkluderet i reviewet. Der blev foretaget parvise metaanalyser til vurdering af den frakturforebyggende effekt af hver enkelt bisfosfonat sammenlignet med placebo og, når sådanne studier forelå, sammenlignet med hinanden. Endvidere blev der foretaget netværks-metaanalyser til sammenligning af bisfosfonaterne på tværs.

Til at adressere outcomes vedr. bivirkninger ved brug af bisfosfonater, blev en evidensgennemgang fra the National Institute for health and Care Excellence (NICE) anvendt ⁽⁵⁾. Bivirkninger til bisfosfonatbehandling, livskvalitet (health-related quality of life) samt udvalgte sjældnere bivirkninger (fx atypiske hoftenære frakturer, kæbeosteonekrose m.fl.), blev vurderet for hvert enkelt præparat sammenlignet med placebo, og sammenlignet med andre bisfosfonat-præparater, hvor muligt. Patientpopulationen i evidensgennemgangen

fra NICE omfattede 65+-årige kvinder og 75+-årige mænd, samt kvinder under 64 år og mænd under 74 år, såfremt de havde mindst én risikofaktor for osteoporose eller en lav knoglemineraltæthed (T-score ≤ -1 SD).

Der foreligger relativt få studier vedr. effekt af og bivirkninger til bisfosfonater, som omfatter mænd med primær osteoporose ⁽⁶⁾. Det bemærkes, at alendronat 70 mg og ibandronat 150 mg ikke er godkendt til brug hos mænd og således må betragtes som off-label dosering, om end der er omfattende klinisk erfaring med disse doseringer til både kvinder og mænd ⁽⁷⁾. Der er ved vurdering af effekt og bivirkninger i nærværende notat ikke skelnet mellem alendronat 10 mg dagligt og 70 mg ugentligt.

3.4.1. Effekt

Vertebrale frakturer

I en netværks-metaanalyse af sammenhængen mellem bisfosfonater og vertebrale frakturer, indgik 28 studier med i alt 41.590 deltagere. Alle de vurderede bisfosfonater reducerede sandsynligheden for vertebrale frakturer, sammenlignet med placebo (alendronat: OR 0,52 [95%CI 0,42-0,65]; risedronat OR 0,57 [95%CI 0,47-0,70], ibandronat OR 0,64 [0,52-0,80]). Baseret på en risiko på 11% i placebo-gruppen¹ for at pådrage sig en (radiologisk diagnosticeret/verificeret) vertebral fraktur i løbet af 3 år, var det nødvendigt at behandle 20 personer (95% CI 16-27) med alendronat, 22 personer (95% CI 18-32) med risedronat eller 26 personer (95% CI 20-49) med ibandronat i 3 år for at forebygge én vertebral fraktur. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem alendronat, risedronat og ibandronat i forhold til at reducere sandsynligheden for vertebrale frakturer.

Non-vertebrale frakturer

En netværks-metaanalyse omfattende data fra 26 randomiserede kontrollerede studier (n=46.907), undersøgte sammenhængen mellem brug af bisfosfonater og risikoen for non-vertebrale frakturer ⁽⁴⁾. Sammenlignet med placebo, reducerede alendronat og risedronat sandsynligheden for non-vertebrale frakturer, hvorimod ibandronat ikke havde en statistisk signifikant beskyttende effekt (Odds Ratio [OR] ibandronat vs. placebo OR 0,91 [95% konfidensinterval (CI) 0,72-1,14]). Behandling med risedronat var forbundet med en 21% lavere sandsynlighed (OR 0,79 [95%CI 0,70-0,89]) for at pådrage sig en non-vertebral fraktur sammenlignet med placebo, og alendronat med en ca. 17% lavere risiko (OR 0,83 [95%CI 0,72-0,95]) sammenlignet med placebo. Det vil være nødvendigt at behandle 74 personer (95% CI 44-253) med alendronat eller 57 personer med risedronat (95% CI 40-110) i 3 år for at afværge én non-vertebral fraktur (baseret på en antaget risiko på 9% for at pådrage sig et non-vertebralt brud i løbet af 3 år). Ved en sammenligning mellem risedronat og alendronat, var der ingen statistisk signifikant forskel mellem de to præparater i forhold til at beskytte mod non-vertebrale frakturer (OR 0,95 [95% CI 0,79-1,14] for risedronat vs.

¹ Risikoen for fraktur er baseret på placebo-gruppen i de inkluderede studier. Studierne varierer mht. patientpopulation og diagnosemåde, hvilket bl.a. kan forklare at risikoen for vertebrale frakturer er højere i studier vedr. bisfosfonater end i studier vedr. raloxifen og denosumab. Dette bør have in mente ved tolkning af NNT.

alendronat). Ved parvise sammenligninger var der ikke evidens for, at ibandronat havde en statistisk signifikant dårligere effekt end alendronat og risedronat.

Hofte- og halsfrakturer

Hoftefrakturer er den mest alvorlige komplikation til osteoporose og blev vurderet som et særskilt outcome i en netværks-metaanalyse af data fra 17 randomiserede kontrollerede studier (n=38.176). Effektestimater viste, at alendronat (OR 0,60 [95%CI 0,37-0,94]) og risedronat (OR 0,73 [95%CI 0,57-0,94]), beskyttede mod hoftebrud, sammenlignet med placebo, mens der ikke med statistisk sikkerhed var en fraktureducerende effekt af ibandronat (OR 0,58 [95% CI 0,26-1,31]). Baseret på en risiko for hoftebrud på 2% i løbet af 3 år, er det beregnede NNT 112 (95% CI 71-750) personer, der skal behandles med alendronat i 3 år eller 166 personer, der skal behandles med risedronat (95%CI 104-750) for at forebygge ét hoftebrud i løbet af 3 år. Der blev ikke fundet statistisk signifikante forskelle mellem alendronat, risedronat og ibandronat i forhold til at reducere sandsynligheden for hofte- og halsfrakturer.

Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller Qualeffo-41

I evidensgennemgangen fra NICE blev der fremsøgt et enkelt randomiseret kontrolleret studie, der undersøgte sammenhængen mellem brug af alendronat og livskvalitet blandt postmenopausale kvinder med lav knoglemineraltæthed ⁽⁸⁾. Dette studie viste en forbedring af livskvalitet målt ved Nottingham health profile 12 måneder efter opstart af alendronat. Det bemærkes, at studiet var lille (151 deltagere fordelt på 3 arme) og detaljerne vedrørende randomiseringen fremgår ikke klart. Der fandtes ingen studier, som rapporterede data vedr. sammenhængen mellem ibandronat eller risedronat og livskvalitet.

3.4.2. Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Øvre gastrointestinale bivirkninger er angivet som en almindelig bivirkning til perorale bisfosfonater ^(9,10). I et gennemsnit af de inkluderede RCTs blev der ikke fundet statistisk signifikant flere øvre gastrointestinale bivirkninger (mavesmerter, dyspepsi, sure opstød og kvalme, mavesår, gastritis, oesophagitis m.fl.) blandt brugere af bisfosfonater sammenlignet med placebo (relativ risiko [RR] alendronat vs. placebo: RR 1,03 [95% konfidensinterval (CI) 0,98-1,08], risedronat vs. placebo RR 0,99 [95%CI 0,87-1,14], ibandronat vs. placebo RR 1,29 [95%CI 0,78-2,15]) ⁽⁵⁾. To studier sammenlignede omfanget af øvre gastrointestinale bivirkninger blandt brugere af alendronat og risedronat og fandt ingen forskel mellem de to præparater (RR for øvre gastrointestinale bivirkninger alendronat vs. risedronat: RR 1,07 [95%CI 0,90-1,27]) ⁽⁵⁾.

Muskuloskeletale bivirkninger

Muskuloskeletale bivirkninger angives som én af de mest almindelige bivirkninger til alendronat, risedronat og ibandronat. Der blev i NICE-guideline ikke fundet randomiserede studier, der rapporterede data vedr. muskuloskeletale bivirkninger til disse præparater sammenlignet parvist eller med placebo.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Sammenlignet med placebo, var der ikke noget, der tydede på, at flere brugere af bisfosfonater ophørte med behandlingen pga. bivirkninger, sammenlignet med placebo (RR: alendronat 10 mg. vs. placebo RR 0,86 [95% CI 0,73-1,01]), ibandronat vs. placebo RR 1,24 [95% CI 0,56-2,75], risedronat vs. placebo RR 0,94 [95% CI 0,81-1,10])

Alvorlige bivirkninger (omfattende fx kæbenekrose og atypiske hoftefrakturer)

Der blev ikke observeret en statistisk signifikant øget risiko for alvorlige bivirkninger (defineret som en bivirkning, der gav anledning til indlæggelse eller død) ved brug af alendronat (RR 0,93 [95% CI 0,73-1,17]), risedronat (RR 1,01 [95% CI 0,93-1,11]) eller ibandronat (RR 1,11 [95% CI 0,95-1,31]) sammenlignet med placebo.

Parvise sammenligninger viste, at det ikke kan udelukkes, at brugere af alendronat oplevede færre alvorlige bivirkninger end brugere af risedronat (RR 0,76 [0,35-1,66]) henholdsvis ibandronat (RR 0,72 [0,48-1,08]). Konfidensintervallerne var dog brede og ingen af de observerede forskelle var statistisk signifikante.

Det valgte evidensgrundlag fra NICE refererer en metaanalyse ⁽¹¹⁾ af 5 case-kontrol studier og 6 kohortestudier. Man konkluderede, at atypiske hoftefrakturer overordnet var sjældne, men blev observeret med en overhyppighed på 70% (RR 1,70 [95% CI 1,22-2,37]) blandt brugere af bisfosfonater, sammenlignet med kontrolgrupperne. Risikoen for atypiske hoftefrakturer kan muligvis være relateret til behandlingsvarighed ⁽¹²⁾.

En metaanalyse ⁽¹³⁾ evaluerede risikoen for kæbenekrose blandt brugere af bisfosfonater. Metaanalysen omfattede 12 studier med 2.652 cases og 1.571.997 kontroller og fandt, at brug af bisfosfonater var forbundet med en mere end 2 gange (OR 2,32 [95% CI 1,38-3,91]) større sandsynlighed for at udvikle kæbenekrose, sammenlignet med placebo. Kæbenekrose var dog fortsat en sjælden bivirkning til behandlingen. Studierne omfattede brug af såvel orale som intravenøse bisfosfonater og fandt, at risikoen for kæbenekrose var højst blandt personer, der fik behandling med intravenøst administrerede bisfosfonater. Dette understøttes af det Europæiske Medicinagentur (EMA), som i 2015 iværksatte lægemiddelovervågning af zoledronsyre ⁽¹⁴⁾.

3.4.3. Kontraindikationer

- Nedsat nyrefunktion (GFR < 35 ml/min for alendronat og ibandronat, GFR < 30ml/min for risedronat)
- Hypokalkæmi
- Graviditet og amning
- Forsnævring i spiserøret eller andet, der kan forlænge passagetiden gennem spiserøret
- Manglende evne til at stå eller sidde oprejst i 30-60 minutter efter indtag af tablet

Øvrige forsigtighedsregler

Ved uforklarede smerter i lyske eller lårben bør der undersøges for atypisk hofte- eller lårfraktur⁽⁹⁾.

En præventiv tandlægebehandling kan overvejes før behandling med bisphosphonater hos patienter med dårlig tandstatus, mhp. forebyggelse af kæbenekrose^(2,9).

3.4.4. Interaktioner

Den væsentligste interaktion er med fødeindtag. Den orale biotilgængelighed er lav og ned mod 1% af den samlede dosis absorberes fra tarmen. Føde- og/eller væskeindtag reducerer optagelsen til tilnærmelsesvis nul. Samtidigt administration af lægemidler (herunder antacida og calciumtilskud) kan ligeledes hæmme absorptionen af bisphosphonater.

Samtidig brug af glukokortikoid kan forværre de gastrointestinale bivirkninger fordi maveslimhinden er mere følsom under glukokortikoidbehandling (obs steroidinduceret osteoporose).

Forsigtighed ved samtidig brug af aminoglycosider pga. risiko for hypokalkæmi (begge præparater sænker calciumniveauerne i længere perioder).

3.4.5. Relevante patientpræferencer

Bisphosphonaterne, der er vurderet i denne NRL, administreres alle oralt. Alendronat kan administreres dagligt eller ugentligt, risedronat gives ugentligt, mens ibandronat gives månedligt.

Biotilgængeligheden ved oralt indtag af bisphosphonater er ringe, og regimet for indtag af lægemidlet er strikt. Både alendronat, risedronat og ibandronat indtages om morgenen, mindst 30 minutter før indtagelse af dagens første måltid, drikkevarer eller andre lægemidler for ikke at reducere biotilgængeligheden. Patienten må ikke ligge ned i mindst 30 minutter efter indtag af tabletten, for at mindske risikoen for oesophageale bivirkninger^(9,15). Specialistgruppen anbefaler ugentlig eller månedlig, frem for daglig, administration, fordi det vurderes, at det strikte regime for indtagelse af lægemidlet kan være svært at overholde på daglig basis, med risiko for nedsat biotilgængelighed til følge.

Specialistgruppen fremhæver, at i.v. zoledronsyre kan være indiceret ved bivirkninger til eller utilstrækkelig compliance til perorale bisphosphonater. Der henvises til gældende behandlingsvejledninger for indikationer^(2,15).

3.5. Sammenfatning og rekommandationer

Alendronat og risedronat var ligeværdige i forhold til at beskytte mod non-vertebrale, vertebrale frakturer og hoftefrakturer, mens der var utilstrækkelig evidens til at påvise en effekt af ibandronat i forhold til risikoen for non-vertebrale frakturer og hoftefrakturer. Der blev fundet en overhyppighed af de sjældne, men alvorlige bivirkninger, atypiske hofte- eller lårfrakturer.

frakturer og kæbeosteonekrose under behandling med bisfosfonater. I evidensgennemgangen var der ikke tegn på, at brug af bisfosfonater var forbundet med en øget risiko for gastrointestinale bivirkninger og det blev vurderet, at bisfosfonaterne havde en sammenlignelig bivirkningsprofil og generelt tolereres godt. Det bemærkes, at evidensgrundlaget for en effekt hos mænd er sparsomt.

Specialistgruppen vurderer, at bisfosfonater har en central plads i behandlingen af personer med postmenopausal eller senil osteoporose. Alendronat og risedronat vurderes samlet set mere gavnlige end skadelige for et flertal af patienterne. Effekten af alendronat og risedronat vurderes ligeværdig, hvorfor andre faktorer, så som pris, kan inddrages i overvejelserne ved valg af behandling. Evidensen for en fraktur reducerende effekt af ibandronat er ikke så udtalt som for de øvrige bisfosfonater og vurderes derfor ikke ligeværdig med alendronat og risedronat. I det enkelte tilfælde kan overvejelser om compliance inddrages. Det er dog specialistgruppens vurdering, at behandling med zoledronsyre kan overvejes forud for ibandronat, i tilfælde af svigtende compliance.

Rekommanderet

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Alendronat	70 mg p.o. ugentligt*	
Risedronat	35 mg p.o. ugentligt	

Rekommanderet i særlige tilfælde

Alendronat	10 mg p.o. dagligt	Specialistgruppen anbefaler ugentlig frem for daglig dosering af alendronat. Dette pga. risiko for nedsat biotilgængelighed ved evt. svigtende compliance.
Ibandronat	150 mg p.o. månedligt*	Den fraktur reducerende effekt af ibandronat er mindre veldokumenteret end de øvrige bisfosfonater. I det enkelte tilfælde kan overvejelser vedr. compliance inddrages.

* Doseringen er off-label til mænd, om end den kliniske erfaring er betydelig.

4. Selektive Østrogenreceptormodulatorer

4.1. Fokuseret spørgsmål

Er raloxifen rekommanderet som farmakologisk behandling til postmenopausale kvinder med osteoporose?

4.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis og dosisinterval
Raloxifen	Tablet	60 mg p.o. dagligt

4.3. Virkningsmekanisme

De selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM) binder til østrogenreceptorer og virkningsmekanismen kan være både agonistisk og antagonistisk, afhængig af hvilket væv, der påvirkes. Således har SERM en antiøstrogen effekt på bryst- og endometrievæv, men en østrogeneffekt på knogler, hvorved nedbrydningen af knoglevævet hæmmes.

4.4. Evidensgennemgang

Der blev til besvarelse af dette spørgsmål identificeret to guidelines, som begge henviser til en opdateret evidensgennemgang fra Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ^(16,17). I denne evidensgennemgang opsummeres resultaterne af randomiserede, kontrollerede studier samt systematiske reviews. De evaluerede endepunkter omfatter effekt af behandlingen, adhærens til behandling, samt bivirkninger til den farmakologiske behandling. Hvor der ikke blev identificeret randomiserede, kontrollerede studier, der evaluerede de valgte endepunkter, blev der inkluderet store, observationelle studier (>1.000 deltagere). For at foretage en ny metaanalyse i opdateringen, skulle der for hvert endepunkt identificeres mindst 3 kliniske studier, som ikke indgik i andre publicerede metaanalyser. Der blev ikke gennemført nye metaanalyser, der undersøger sammenhængen mellem raloxifen og vertebrale hhv. non-vertebrale frakturer eller hoftefrakturer. De præsenterede effekt-estimer er altså gennemsnit af de inkluderede studier og behæftet med større usikkerhed end hvis der var foretaget nye metaanalyser. Den valgte guideline omfatter derimod netværks-metaanalyser af en række bivirkninger.

Patientpopulationen i den valgte evidensgennemgang (AHRQ) omfattede voksne (18+-årige). Populationen omfattede såvel raske voksne som personer med lav knoglemineraltæthed, personer identificeret med osteoporose, brugere af lægemidler mod osteoporose (dog undtaget cancerpatienter), samt personer i risiko for at udvikle osteoporose pga. brug af glukokortikoider eller tilgrundliggende sygdom. Patienternes baseline risiko for fraktur varierede tilsvarende.

4.4.1. Effekt

Vertebrale frakturer

Der blev i AHRQs evidensgennemgang identificeret 3 metaanalyser ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ foruden 4 randomiserede, kontrollerede studier, der ikke var inkluderet i metaanalyserne.

En metaanalyse omfattende 5 studier (n=5.600 personer) viste, at postmenopausale kvinder, der blev behandlet med raloxifen havde en ca. 40% lavere sandsynlighed for at pådrage sig en ny vertebral fraktur (OR 0,60 [95%CI 0,49-0,74]) sammenlignet med personer, der fik placebo ⁽¹⁹⁾. Number needed to treat (NNT) blev estimeret til 60 (nedre-øvre konfidensgrænse 47-93) for at forebygge én vertebral fraktur i løbet af 3 års behandling (baseret på en antaget risiko for at pådrage sig en radiologisk diagnosticeret/verificeret vertebral fraktur i placebo-gruppen på ca. 4 %²).

En anden metaanalyse inkluderede data fra 1 studie ⁽²¹⁾ med 4.551 deltagere med osteoporose (uden tidligere vertebral fraktur) eller svær osteoporose (med tidligere vertebral fraktur). Den fraktureducerende effekt var 35% (RR 0,65 [95% CI 0,53-0,79]) blandt kvinder med osteoporose eller svær osteoporose.

3 randomiserede, kontrollerede studier ⁽²²⁻²⁴⁾ har ligeledes rapporteret, at brugere af raloxifen havde en omtrent 30-40 % lavere risiko for vertebrale frakturer sammenlignet med placebo efter 3-5,6 års behandling. I det største af disse studier, pådrog 97/5.057 (1,9 %) personer i placebo-gruppen sig en klinisk vertebral fraktur, mod 64/5.044 (1,3 %) i raloxifen-gruppen, sv.t. en NNT på 167 for at forebygge én vertebral fraktur i løbet af 5,6 års behandling ⁽²³⁾.

Non-vertebrale frakturer

Et systematisk review ⁽²⁰⁾ inkluderede 1 studie med 6.828 deltagere, som ikke fandt, at raloxifen havde en forebyggende effekt mod non-vertebrale frakturer, sammenlignet med placebo (RR 0,92 [95%CI 0,79-1,07]).

Der blev identificeret 2 øvrige randomiserede, kontrollerede studier. Et mindre studie (n=3.734) fandt en beskyttende effekt af raloxifen sammenlignet med placebo efter 3 års behandling (RR 0,61 [95%CI 0,44-0,84])⁽²⁴⁾. Det største studie havde til formål at undersøge

² Risikoen for fraktur er baseret på placebo-gruppen i de inkluderede studier. Studierne varierer mht. patientpopulation og diagnosemåde, hvilket bl.a. kan forklare at risikoen for vertebrale frakturer er højere i studier vedr. bisfosfonater end i studier vedr. raloxifen og denosumab. Dette bør have in mente ved tolkning af NNT..

effekten af raloxifen på koronarhændelser og invasiv brystcancer. Studiet omfattede 10.101 postmenopausale kvinder, med dokumenteret eller i høj risiko for koronarsygdom, uden skelen til osteoporose-status eller risiko for at udvikle osteoporose ⁽²²⁾. Efter median 5,6 års behandling havde brugere af raloxifen ikke lavere risiko for non-vertebrale frakturer sammenlignet med placebo (RR 0,99 [95%CI 0,86-1,13]). Der var ikke forskel på tværs af risikokategorier for osteoporotiske brud.

Hoftenære frakturer

Risikoen for hoftefraktur blev evalueret i et systematisk review ⁽²⁰⁾. Blandt kvinder med erkendt osteoporose, var der ikke evidens for, at raloxifen i en dosis på 60-120 mg. beskyttede mod hoftefraktur, sammenlignet med placebo (RR 1,12 [95% CI 0,65-1,95]). Lignende resultater blev fundet i et randomiseret studie ⁽²²⁾, hvor man i løbet af en median follow-up tid på 5,6 år, fandt en risiko for hoftebrud på 0,86 (HR 0,85, 95% CI 0,64-1,13) blandt postmenopausale kvinder, der brugte raloxifen sammenlignet med placebo.

Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller Women's Health Questionnaire

Der blev i den valgte guideline ikke identificeret studier, der evaluerede livskvalitet i forbindelse med behandling med raloxifen.

4.4.2. Bivirkninger

Muskuloskeletale bivirkninger

I en analyse af sammenlagte data fra 11 placebo-kontrollerede studier, blev der fundet en gennemsnitligt 53% større sandsynlighed (raloxifen vs. placebo OR 1,51 [95% CI 1,29-1,78]) for muskelsmerter (myalgi), muskelkramper eller lægsmerter/lægkramper (limb pain) ved brug af raloxifen ⁽¹⁶⁾.

Kardiovaskulære bivirkninger, herunder tromboemboliske events

Brugere af raloxifen havde overordnet en 20 % højere sandsynlighed (OR 1,20 [95% CI 1,11-1,29]) for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger sammenlignet med placebo. Dette var primært drevet af en højere risiko for tromboemboliske events. Således viste en meta-analyse af otte studier, at brug af raloxifen var forbundet med 63 % højere sandsynlighed for venøse tromboemboliske events sammenlignet med placebo (OR 1,63 [95% CI 1,36-1,98]). Endvidere var sandsynligheden for lungeemboli mere end 5 gange forhøjet ved brug af raloxifen sammenlignet med placebo (raloxifen vs. placebo, OR 5,27 [95% CI 1,29-46,4]). Endelig var der nogen evidens for, at raloxifen øgede risikoen for apopleksi (OR 1,12 [95% CI 1,00-1,25]). Hyppigheden af død som følge af apopleksi er i produktresuméet for raloxifen angivet som 2,2 per 1.000 kvinder pr. år blandt brugere af raloxifen, mod 1,5 pr. 1.000 kvinder pr. år for placebo ⁽²⁵⁾.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Der blev i de to valgte guidelines ikke identificeret studier, der særskilt evaluerede behandlingsophør ved behandling med raloxifen.

Menopausesymptomer

Ved et gennemsnit af otte placebo-kontrollerede studier, fandtes en 58% højere sandsynlighed for menopauselignende symptomer (hedeture, rødmen) ved brug af raloxifen sammenlignet med placebo (OR 1,58 [95% CI 1,35-1,84]).

4.4.3. Kontraindikationer

- Tidligere venøs tromboemboli (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli, retinal venetrombose)
- Tidligere apopleksi
- Nedsat leverfunktion
- Svært nedsat nyrefunktion
- Graviditetsønske
- Tegn eller symptomer på endometriecancer, herunder uforklaret vaginalblødning

4.4.4. Interaktioner

Der er observeret fald i protrombintiden ved samtidig administration af raloxifen og warfarin. Protrombintiden bør derfor monitoreres, hvis raloxifen-behandling iværksættes blandt patienter, som er i behandling med warfarin eller andre coumarin-derivater.

Absorptionen og dermed det enterohepatiske kredsløb af raloxifen reduceres ved brug af colestyramin eller andre syrebindende anionbyttere.

4.4.5. Relevante patientpræferencer

Raloxifen kan tages på ethvert tidspunkt af dagen, uden hensyntagen til måltider, hvilket kan øge compliance.

Nogle studier har vist en beskyttende effekt af raloxifen og andre SERMs i forhold til udviklingen af brystkræft. Brystkræft er ikke inkluderet som endepunkt i denne NRL og det understreges, at sikkerheden af raloxifen hos patienter med brystkræft ikke er tilstrækkeligt undersøgt ⁽²⁵⁾.

4.5. Sammenfatning og rekommandationer

Der var evidens for, at raloxifen beskytter mod vertebrale frakturer, mens evidensen ikke var entydig i forhold til forebyggelse af non-vertebrale frakturer. Der var ingen evidens for en fraktur reducerende effekt i forhold til hoftebrud. Behandling med raloxifen var forbundet med en større risiko for venetrombose, lungeemboli og apopleksi, samt en række mindre alvorlige bivirkninger som muskuloskeletale bivirkninger og menopauselignende symptomer.

Samlet set vurderer specialistgruppen, at raloxifen kan anvendes i særlige tilfælde under grundig overvejelse af fordele og risici, herunder den underliggende risiko for venøse tromboemboliske sygdomme, apopleksi samt effekten på brystvæv.

Rekommanderet i særlige tilfælde

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Raloxifen	60 mg p.o. dagligt	Raloxifen rekommanderes kun i særlige tilfælde pga. en øget risiko for tromboemboliske bivirkninger og apopleksi, samt et begrænset vidensgrundlag vedr. non-vertebrale frakturer og hoftefrakturer.

HØRINGSVERSION

5. Denosumab

5.1. Fokuseret spørgsmål

Er denosumab rekommanderet som farmakologisk behandling ved osteoporose?

5.2. Vurderede lægemidler

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis og dosisinterval
Denosumab	Injektionsvæske	60 mg. s.c. hver 6.måned

5.3. Virkningsmekanisme

Denosumab er et monoklonalt antistof, som specifikt blokerer effekten af receptor aktivator af nukleare faktor B-ligand (RANKL). RANKL har betydning for osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse. Denosumab virker således antiresorptivt ⁽²⁾.

5.4. Evidensgennemgang

Der blev til besvarelse af dette spørgsmål identificeret to guidelines ^(9,10), som begge henviser til en opdateret evidensgennemgang fra AHRQ ⁽¹⁶⁾ (se afsnit 4.4 for nærmere detaljer om de inkluderede studier og patientpopulationen i denne evidensgennemgang). Den valgte evidensgennemgang refererer to randomiserede, kontrollerede studier ^(26,27), samt en metaanalyse, som inkluderede tre randomiserede kontrollerede studier hvori ændring i knoglemineraltætheden (BMD) var det primære endepunkt ⁽²⁸⁾. Til en opdatering af evidensgennemgangen, blev der foretaget en litteratursøgning omfattende litteratur publiceret før maj 2016 ⁽¹⁷⁾. Der blev fundet ét nyt studie ⁽²⁹⁾, som opsummerede resultaterne af en forlængelse (dvs. længere behandlingsvarighed) af et allerede inkluderet randomiseret studie ⁽²⁶⁾. Der foreligger endvidere resultater fra et placebo-kontrolleret studie, som ikke er inkluderet i evidensgennemgangen, men som er refereret i ACP guidelines fra 2017 ⁽³⁰⁾. Der blev ikke gennemført nye metaanalyser, der undersøger sammenhængen mellem denosumab og frakturer, ved opdateringen af evidensgennemgangen fra AHRQ i 2016. De præsenterede effektestimater gengiver således resultaterne af de enkelte studier.

Patientpopulationen i evidensgennemgangen omfattede voksne (18+-årige) ⁽¹⁶⁾. Populationen omfattede såvel raske voksne som personer med lav knoglemineraltæthed, personer identificeret med osteoporose, brugere af lægemidler mod osteoporose, samt personer i risiko for at udvikle osteoporose pga. brug af glukokortikoider eller tilgrundliggende sygdom. Patienternes baseline risiko for fraktur varierede tilsvarende.

Godkendelse til at anvende denosumab til mænd er primært opnået ved "bridging studier", hvor effektmålet var knoglemineraltæthed frem for frakturer ⁽⁹⁾.

5.4.1. Effekt

Vertebrale frakturer

Evidensgennemgangen fra AHRQ omfattede to randomiserede, placebokontrollerede studier, som evaluerede sammenhængen mellem denosumab og risikoen for vertebrale frakturer. Blandt 7.868 postmenopausale kvinder med osteoporose, var brug af denosumab forbundet med en 66% lavere sandsynlighed for vertebrale frakturer, sammenlignet med placebo, 36 måneder efter behandlingsstart (OR 0,34 [95% CI 0,27-0,42]) ⁽²⁶⁾. I løbet af 36 måneder udviklede 264/3.906 deltagere (7,2 %) i placebogruppen³ en vertebral fraktur mod 86/3.902 deltagere (2,3 %) i denosumab-gruppen, sv.t. en NNT på 22 (95% CI 20-25) for at forebygge én vertebral fraktur i løbet af 3 års behandling.

Et mindre studie (n=332) havde ikke statistisk styrke til at påvise en fraktur reducerende effekt af denosumab efter 24 måneder (denosumab vs. placebo OR 0,14 [95% CI 0,00-6,82]) ⁽²⁷⁾. Det primære outcome i dette studie var ændring i knoglemineraltætheden.

Et tredje placebo-kontrolleret studie omfattede 1.194 japanske 50+-årige kvinder (n = 1.135) og mænd (n = 59) med svær osteoporose (med vertebral fraktur), som blev randomiseret til enten denosumab, placebo eller open-label alendronat 35 mg. ugentligt. De primære endepunkter var en ny vertebral fraktur eller forværring af eksisterende vertebral fraktur efter 24 måneders behandling. 24-måneders incidensen af en ny, eller forværring af en eksisterende, vertebral fraktur var 3,6 % blandt de, der blev behandlet med denosumab, mod 10,3 % i placebo-gruppen, sv.t. en risikoreduktion på op mod 66 % blandt brugere af denosumab, sammenlignet med placebo (HR 0,34 [95% CI 0,19-0,61]) ⁽³⁰⁾.

Non-vertebrale frakturer

I studiet af Cummings et al., var der evidens for, at denosumab reducerede sandsynligheden for non-vertebrale frakturer med op til 20 % efter 36 måneder (denosumab vs. placebo OR 0,80 [95% CI 0,67-0,95]) ⁽²⁶⁾. I dette studie fik 293 personer (8,0 %) i placebogruppen en non-vertebral fraktur, mod 238 personer (6,5 %) behandlet med denosumab, sv.t. en NNT på 67 (95% CI 37-333) for at forebygge en non-vertebral fraktur efter 3 års behandling.

Dette blev understøttet af et mindre studie (n=332), men konfidensintervallet var bredt og opnåede ikke statistisk signifikans (denosumab vs. placebo OR 0,32 [95% CI 0,09-1,20]) ⁽²⁷⁾.

³ Risikoen for fraktur er baseret på placebogruppen i de inkluderede studier. Studierne varierer mht. patientpopulation og diagnosemåde, hvilket bl.a. kan forklare at risikoen for vertebrale frakturer er højere i studier vedr. bisfosfonater end i studier vedr. raloxifen og denosumab. Dette bør have in mente ved tolkning af NNT.

Hoftenære frakturer

Cummings et al. fandt også evidens for, at denosumab reducerede risikoen for hoftefraktur, sammenlignet med placebo (denosumab vs. placebo RR 0,60 [95% CI 0,37-0,97])⁽²⁶⁾. I dette studie var der 43 personer (1,2 %) i placebogruppen mod 26 personer (0,7 %), der pådrog sig et hoftebrud inden for 36 måneder, sv.t. at det var nødvendigt (NNT) at behandle ca. 333 (95% CI 143-1000) personer med denosumab for at forebygge et hoftebrud i løbet af 3 års behandling.

Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller OPAQ-SV

Der blev i evidensgennemgangen ikke identificeret studier, der evaluerede livskvalitet i forbindelse med behandling med denosumab.

5.4.2. Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger

Data fra ét placebo-kontrolleret studie (n=412) viste, at denosumab var forbundet med en mere end 2 gange højere risiko for øvre gastrointestinale bivirkninger (refluks, gener fra oesophagus, andre milde øvre gastrointestinale bivirkninger) sammenlignet med placebo (denosumab vs. placebo OR 2,13 [95% CI 1,11-4,40]).

Muskuloskeletale bivirkninger

Der blev i evidensgennemgangen fra AHRQ ikke identificeret studier, der særskilt evaluerede muskuloskeletale bivirkninger ved behandling med denosumab. Smerter i ekstremiteterne er angivet som en almindelig bivirkning (dvs. optræder blandt 1-10 ud af 100 brugere) i produktresuméet⁽³¹⁾.

Behandlingsophør (uanset årsag)

Ophør med denosumab-behandling blev ikke evalueret som et særskilt outcome i evidensgennemgangen fra AHRQ.

Alvorlige bivirkninger (herunder f.eks. fraktur efter ophør af behandling, kæbnekroser)

I den valgte evidensgennemgang, blev alvorlige bivirkninger (dvs. bivirkninger, som medfører indlæggelse eller død) ved behandling med denosumab ikke evalueret⁽¹⁶⁾.

Den valgte evidensgennemgang refererer en metaanalyse fra 2009, som omfattede 3 studier med i alt 938 deltagere⁽²⁸⁾. Der blev observeret i alt 24 alvorlige bivirkninger blandt 331 kvinder i placebo-grupperne mod 79 events i denosumab-grupperne (n=607), sv.t. en 83% større sandsynlighed (OR 1,83 [1,10-3,04]) og et number needed to harm (NNH) på 20 (95% CI 9-150) for at udvikle alvorlige bivirkninger i løbet af 2 års brug af denosumab. Den øgede risiko for alvorlige bivirkninger blev ikke genfundet i de store randomiserede studier af Cummings (n=7.868) og Nakamura (n=1.262)^(26,30). Der er ikke foretaget metaanalyser omfattende disse studier.

Infektioner

Brug af denosumab var forbundet med en øget risiko (RR 1,25 [95% CI 1,00-1,59]) for svære infektioner (dvs. som krævede intravenøs behandling, indlæggelse eller medførte død) i løbet af to års behandling. Dette belystes i en metaanalyse af 4 studier med i alt 8.700 deltagere ⁽³²⁾. Number needed to harm estimeres til 120 (nedre-øvre grænse 55 - 3116), baseret på en estimeret risiko på 3 % for at udvikle en alvorlig infektion i løbet af 3 års behandling.

I produktresuméet angives, en øget forekomst af infektioner ved brug af denosumab, herunder urinvejsinfektioner (1-10 per 100 brugere), infektion i øvre luftveje (1-10 per 100 brugere), divertikulitis, cellulitis og øreinfektion (alle 1-10 per 1.000 brugere). Hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis), der førte til hospitalsindlæggelse, blev indberettet for 0,1% (3 ud af 4.041) af postmenopausale kvinder med osteoporose, der fik placebo, sammenlignet med 0,4% (16 ud af 4.050) kvinder, der fik denosumab ⁽³¹⁾.

Vertebrale frakturer efter behandlingsophør

Siden evidensgrundlaget fra AHRQ blev udgivet, har der været flere indberetninger om en øget hyppighed af vertebrale frakturer efter ophør af denosumab ^(33,34). Det europæiske medicinagentur (EMA) gennemgik på denne baggrund data fra en post-hoc analyse af 1.471 personer, som var ophørt med denosumab eller placebo og havde follow-up data \geq 7 måneder efter sidste dosis var givet. Man fandt, at hyppigheden af vertebrale brud var identisk i de to grupper, nemlig 12,7 per 100 personår i placebogruppen og 12,4 per 100 personår i gruppen, der ophørte med denosumab. Der var således ikke evidens for, at ophør med denosumab accelererede risikoen for fraktur udover, hvad der var forventeligt som følge af naturlig progression af patienternes grundsygdom, osteoporose ⁽³⁵⁾. EMA konkluderede på denne baggrund, at der fortsat er indikation for jævnlige at vurdere behovet for fortsat behandling, særligt efter 5 års behandlingsvarighed ⁽³⁵⁾.

I bl.a. danske og engelske retningslinjer har usikkerheden om risikoen for multiple vertebrale frakturer givet anledning til, at man anbefaler at overveje skift til et andet antiresorptivt præparat ved ophør af behandling med denosumab ^(1,9,15).

5.4.3. Kontraindikationer

- Alvorlig, ubehandlet hypokalcæmi
- Ikke-ophede, åbne bløddelslæsioner i munden (pga. risiko for kæbeosteonekrose)

Øvrige forsigtighedsregler:

Kalciumniveauet bør måles forud for hver indgift af denosumab og bør monitoreres særligt tæt hos patienter, der er prædisponerede for hypokalcæmi ⁽³⁶⁾.

Der er indberettet tilfælde af kæbeosteonekrose samt atypiske hoftenære frakturer blandt personer, der blev behandlet med denosumab. Mistanke om én af disse tilstande bør lede til overvejelser om (evt. midlertidig) afbrydelse af behandlingen ^(9,15).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller i dialyse har øget risiko for at udvikle hypokalcæmi og kalciumniveauet bør monitoreres blandt disse patienter ^(15,31).

5.4.4. Relevante interaktioner

Ingen relevante

5.4.5. Relevante patientpræferencer:

Denosumab administreres subkutant hver 6.måned.

5.5. Sammenfatning og rekommandationer:

Data stammer fra få, men store studier, som samlet set peger på, at denosumab signifikant reducerer risikoen for såvel vertebrale, non-vertebrale og hoftenære frakturer. Der er observeret bivirkninger i form af en øget risiko for alvorlige infektioner og for øvre gastrointestinale bivirkninger. Den tilgængelige viden om eventuelle langtidsbivirkninger til behandling med denosumab er begrænset.

Samlet set vurderer specialistgruppen, at denosumab kan rekommanderes til behandling af osteoporose og er mere gavnlig end skadelig for de fleste patienter. Der resterer usikkerhed om forholdsregler ved ophør med behandling ift. en efterfølgende mulig øget risiko for multiple vertebrale frakturer. Specialistgruppen anbefaler, at denosumab særligt overvejes anvendt til patienter hvor man kan forvente god compliance og som forventes at have behov for langvarig (livslang) behandling. Ved ophør med / svigtende compliance til denosumab, anbefaler specialistgruppen skift til et andet antiresorptivt lægemiddel 6 måneder efter seneste administration pga. mistanke om øget risiko for vertebrale frakturer efter behandlingsophør ^(1,15).

Rekommanderet

Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentar
Denosumab*	60 mg s.c. hver 6.måned	Specialistgruppen anbefaler, at der, ved ophør med denosumab, overvejes skift til et andet antiresorptivt lægemiddel 6 måneder efter seneste administration pga. mistanke om risiko for vertebrale frakturer efter ophør.

Referenceliste

- (1) Dansk Endokrinologisk Selskab. National Behandlingsvejledning (NBV): Behandling af mandlig osteoporose. Senest hentet: 04/12 2018. Link: <http://www.endokrinologi.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/nbv-endokrinologi-behandling-af-mandlig-osteoporose-sekundaer-osteoporose-mandlig-hypogonadisme-d-vitamin>.
- (2) Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. 2009 (opdateret 2012). Senest hentet: 04/12 2018. Link: http://wp.dkms.dk/?page_id=1049.
- (3) European Medicines Agency. Protelos: Human medicine European public assessment report (EPAR) - Product Informations. Opdateret: 2016. Senest hentet: 06/12 2018. Link: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/protelos-epar-product-information_en.pdf.
- (4) Zhou J, Ma X, Wang T, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates in short-term fracture prevention for primary osteoporosis: a systematic review with network meta-analyses. Osteoporos Int 2016;27(11):3289-3300.
- (5) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Multiple Technology Appraisal: Bisphosphonates for preventing osteoporotic fragility fractures (including a partial update of NICE technology appraisal guidance 160 and 161) 20th April 2017.
- (6) Zhou J, Wang T, Zhao X, Miller DR, Zhai S. Comparative efficacy of bisphosphonates to prevent fracture in men with osteoporosis: A systematic review with network meta-analyses. Rheumatol Ther 2016;3:117-128.
- (7) Sundhedsdatastyrelsen. Medstat.dk. Opdateret: 2018. 2018. Link: <http://medstat.dk/>.
- (8) Dursun N, Dursun E, Yalçın S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. Int J Clin Pract 2001 Oct;55(8):505-509.
- (9) Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12(43).
- (10) Qaseem A, Forciea M, McLean R, Denberg T, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166(11):818-839.

- (11) Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft, and Atypical Femur Fracture: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Bone Miner Res* 2013;28(8):1729-1737.
- (12) European Medicines Agency. Assessment report for bisphosphonates containing medicinal products. EMA/725125 2011.
- (13) Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014 Mar;25(3):1131-1139.
- (14) European Medicines Agency. PRAC recommends further measures to minimise risk of osteonecrosis of the jaw with bisphosphonate medicine. EMA/169618/2015 .
- (15) Dansk Endokrinologisk Selskab.National Behandlingsvejledning (NBV): Behandlingsvejledning i osteoporose hos kvinder. Opdateret: 2016. Senest hentet: 04/12 2018. Link: <http://www.endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>.
- (16) C. J. Crandall, S. J. Newberry, W. G. Gellad, et al. . Treatment To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 53. (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA-290-2007-10062-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Opdateret: 2012. Senest hentet: 07/12 2018. Link: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/osteoporosis-bone-fracture/research>.
- (17) Agency for Healthcare Research and Quality. . AHRQ Systematic Review Surveillance Program CER #053: Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report. Opdateret: August 2016. Senest hentet: 07/12 2018. Link: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/osteoporosis-bone-fracture_surveillance.pdf.
- (18) Schachter HM, Clifford TJ, Cranney A, Barrowman NJ, Moher D. Raloxifene for Primary and Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women: A Systematic Review of Efficacy and Safety Evidence. Ottawa, ON, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) Technology Report; 50 2005.
- (19) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006 Feb;17(2):313-316.
- (20) Stevenson M, Lloyd Jones M, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene

and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol Assess 2005;9(22).

- (21) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, 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 Aug 18;282(7):637-645.
- (22) Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. J Bone Miner Res 2008 Jan;23(1):112-120.
- (23) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger M, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006 Jul;355(2):125-137.
- (24) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Miner Res 2008;23(12):1923-1934.
- (25) European Medicines Agency. Evista: Human medicine European public assessment report (EPAR) - Product Informations. Opdateret: 2018. Senest hentet: 07/12 2018. Link: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evista-epar-product-information_en.pdf.
- (26) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756-765.
- (27) Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008 Jun;93(6):2149-2157.
- (28) Anastasilakis A, Toulis K, Goulis D, Polyzon S, Delaroudis S, Giomisi A, et al. Efficacy and safety of Denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Horm Metab Res 2009;41:721-729.
- (29) Lewiecki EM. Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2010 Dec;26(12):2807-2012.
- (30) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014 Jul;99(7):2599-2607.

(31) European Medicines Agency. Prolia: Produktresumé. Opdateret: 2010. Senest hentet: 07/12 2018. Link: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_da.pdf.

(32) Toulis KA, Anastasilakis AD. Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. Osteoporos Int 2010 Nov;21(11):1963-1964.

(33) Cummings S, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen, JB., McClung, M., Roux C, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. J Bone Miner Res 2018 Feb;33(2):190-198.

(34) Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. J Bone Miner Res 2017 Jun;32(6):1291-1296.

(35) European Medicines Agency. Assessment report, Prolia. International non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/001120/II/0062. Opdateret: 2017. Senest hentet: 02/11 2018. Link: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

(36) Sundhedsstyrelsen. Denosumab (Prolia og Xgeva) og risiko for osteonekrose i kæben og hypokalcæmi. Nyt om bivirkninger 2014 Sept;8.

Bilagsfortegnelse

- Bilag 1:** Fokuserede spørgsmål
- Bilag 2:** Udvælgelse af evidensgrundlaget
- Bilag 3:** Relevante danske behandlingsvejledninger
- Bilag 4:** Forfattere
- Bilag 5:** Ordliste

HØRINGSVERSION

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering.

IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe. De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx *"Når bisfosfonater er indiceret som farmakologisk behandling ved osteoporose, hvilke er da rekommanderet?"*.

IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål (bilag 2). Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, og patientpræferencer. Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Vedr. de valgte outcomes

Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. Outcomes er valgt med henblik på relevans for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome ønskes vurderet.

I dette notat er tidspunktet for evaluering af outcome (5 år) valgt med baggrund i den typiske behandlingsvarighed ^(1,15).

Non-vertebrale frakturer er et komposit endepunkt omfattende andre frakturer end vertebrale. Det er ikke nærmere specificeret, hvilke frakturer, dette omfatter.

Endepunktet vertebrale frakturer omfatter såvel radiologisk verificerede som kliniske frakturer. Det skyldes dels, at ikke alle studier angiver estimer for begge typer frakturer, dels antages det, at en evt. fraktur-reducerende effekt af et lægemiddel er sammenlignelig, uagtet hvordan frakturen er diagnosticeret.

Specialistgruppen har hjulpet med at udvælge de hyppigste og de mest alvorlige bivirkninger.

Når bisfosfonater er indiceret som farmakologisk behandling ved osteoporose, hvilke er da rekommanderet?

Interventioner:

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis
Alendronat	Tablet	70 mg p.o. ugentligt
Alendronat	Tablet	10 mg p.o. dagligt
Risedronat	Tablet	35 mg p.o. ugentligt
Ibandronat	Tablet	150 mg p.o. månedligt

Outcomes:

Outcome	Tidspunkt	Mindste klinisk relevante forskel
Vertebrale frakturer (kliniske eller radiologisk verificerede)	Længste follow-up inden for 5 år	
Non-vertebrale frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Hoftenære frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Gastrointestinale bivirkninger	Lægste follow-up under og efter behandling	
Muskuloskeletale bivirkninger	Længste follow-up under og efter behandling	
Behandlingsophør (uanset årsag)	Længste follow-up under og efter behandling	
Alvorlige bivirkninger (omfattende f.eks. kæbenekrose og atypiske hofte-nære frakturer)	Længste follow-up under og efter behandling	
Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller Qualeffo-41	Længste follow-up under og efter behandling	Forskelle på 0,03 i EQ-5D index score [4] eller ækvivalent hertil på øvrige skalaer

Er raloxifen rekommanderet som farmakologisk behandling til postmenopausale kvinde med osteoporose?

Interventioner:

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Raloxifen	Tablet	60 mg p.o. dagligt

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Vertebrale frakturer (kliniske eller radiologisk verificerede)	Længste follow-up inden for 5 år	
Non-vertebrale frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Hoftenære frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Muskuloskeletale bivirkninger	Lægste follow-up under og efter behandling	
Kardiovaskulære bivirkninger, herunder tromboemboliske events	Længste follow-up under og efter behandling	
Behandlingsophør (uanset årsag)	Længste follow-up under og efter behandling	
Menopausesymptomer	Længste follow-up under og efter behandling	
Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller Women's Health Questionnaire	Længste follow-up under og efter behandling	Forskel på 0,03 i EQ-5D index score [4] eller ækvivalent hertil på øvrige skalaer

Er denosumab rekommanderet som farmakologisk behandling ved osteoporose?

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Denosumab	Injektionsvæske	60 mg s.c. hver 6.måned

Lægemiddel	Formulering	Vurderet dosis (muligt dosisinterval)
Vertebrale frakturer (kliniske eller radiologisk verificerede)	Længste follow-up inden for 5 år	
Non-vertebrale frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Hoftenære frakturer	Længste follow-up inden for 5 år	
Gastrointestinale bivirkninger	Længste follow-up under og efter behandling	
Muskuloskeletale bivirkninger	Længste follow-up under og efter behandling	
Behandlingsophør (uanset årsag)	Længste follow-up under og efter behandling	
Alvorlige bivirkninger (herunder f.eks. fraktur efter ophør af behandling, kæbenekrose)	Længste follow-up under og efter behandling	
Livskvalitet målt ved f.eks. EQ-5D, SF-36 eller OPAQ-SV	Længste follow-up under og efter behandling	Forskel på 0,03 i EQ-5D index score [4] eller ækivalent hertil på øvrige skalaer

Bilag 2: Udvælgelse af evidensgrundlaget

Denne NRL er baseret på følgende udvalgte guidelines og tilhørende litteratur:

- Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, Ann Intern Med. 2017; 166:818-839.*
- UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis, Arch Osteoporos 2017 12:43*
- NICE-guideline: Bisphosphonates for preventing osteoporotic fragility fractures

*Disse guidelines henviser til evidensgrundlaget i rapporten: *Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of a 2007 Report* ved AHRQ og den tilhørende fornyede litteratursøgning, der blev foretaget i 2016 (AHRQ systematic review surveillance program).

Der blev endvidere foretaget en litteratursøgning med følgende søgestrategi i PubMed databasen:

```
("2013/11/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND (((osteoporos*[tiab] AND bisphosphonat*[ti]) AND (Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "systematic overview"[Title/Abstract] OR meta-analy*[Title/Abstract] OR metaanaly*[Title/Abstract] OR "Comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "Indirect comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment comparison"[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]))
```

Herved blev der identificeret 99 referencer, hvoraf 6 blev udvalgt til abstract-læsning og 4 reviews til fuldttekstlæsning (Zhou Osteoporos Int 2016, Byun J Bone Metab 2017, Zhou Rheumatol Ther 2016, Sanderson Bone 2016). Af disse referencer blev Zhou et al. (Zhou Osteoporos Int. 2016) vurderet at være det metodisk stærkeste. Det valgte systematiske review med netværks-metaanalyser omfattede såvel kvinder som mænd. De identificerede reviews varierede betydeligt deres vurdering af risiko for bias. I det valgte review (Zhou Osteoporos Int 2016) blev den overordnede risiko for bias vurderet at være lav, mens Sanderson et al. (Bone 2016) vurderede at risikoen for bias i de inkluderede studier var moderat, særligt hvad angår attrition bias (dvs. stort antal personer, der har forladt studiet) og performance bias pga. utilstrækkelig blinding.

Endelig er der i NRL'en, i tilslutning til de udvalgte videnskabelige studier, inddraget oplysninger fra produktresuméer og/eller European Public Assessment Reports (EPARs).

Bilag 3: Relevante danske behandlingsvejledninger

Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. Dansk Knoglemedicinsk Selskab 2009, revideret 2012. http://wp.dkms.dk/wp-content/uploads/2013/08/Samlet-osteoporose_180913.pdf (tilgået 21. september 2018)

National Behandlingsvejledning: Osteoporose. Dansk Endokrinologisk Selskab 2013, revideret 2016. <http://www.endocrinology.dk/index.php/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose> (tilgået 21. september 2018)

Bilag 4: Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

Jeppe Gram (udpeget af Dansk Endokrinologisk Selskab)

Lars Rejnmark (udpeget af Dansk Knoglemedicinsk Selskab)

Johan Reventlow (udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin)

Marianne Metz Mørch (udpeget af Dansk Selskab for Geriatri)

Pernille Ravn (udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi)

Habilitetserklæringer kan findes på hjemmesiden: <https://www.sst.dk/da/om-os/maal-og-opgaver/habilitet/oversigt-over-habilitetsgrupper>

Bilag 5: Ordliste

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

CI: Konfidensinterval. Et udtryk for den statistiske præcision af et estimat. For et 95% CI ligger værdien af interesse (fx størrelsen af en behandlingseffekt) med 95% sikkerhed i det beregnede interval.

HR: Hazard Ratio. En hazard ratio er udfaldet af en time-to-event analyse. På ethvert tidspunkt angiver hazard ratioen risikoen for, at en eksponeret person (fx en person i behandling med bisfosfonat) har udviklet endepunktet (fx knoglebrud), sammenlignet med en ikke-eksponeret person (fx en person i placebo-gruppen).

NNH: Number needed to harm. Det antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere én person oplever en bivirkning til stoffet, sammenlignet med kontrol-gruppen.

NICE: National Institute for health and Care Excellence

NNT: Number needed to treat. Det antal patienter, der i gennemsnit skal behandles med det aktive stof for at yderligere én person opnår effekt sammenlignet med kontrolgruppen.

NRL: Den Nationale Rekommandationsliste

OR: Odds ratio. Odds ratioen angiver sandsynligheden for, at en person i den eksponerede gruppe har udfaldet, sammenlignet med sandsynligheden for, at en person i den ikke-eksponerede gruppe har samme udfald.

RANKL: Receptor Aktivator af NuKleare faktor B-Ligand

RCT: Randomized Controlled Trial, dvs. randomiseret kontrolleret forsøg.

RR: Relativ Risiko. Et udtryk for, hvor mange gange større risikoen for et udfald er i én gruppe, sammenlignet med en anden gruppe. Fx risikoen for at få knoglebrud blandt personer, der bliver behandlet med bisfosfonater, sammenlignet med personer, der får placebo.

SERMs: Selektive østrogenreceptormodulatorer

