



Nord-Norge      Sør-Øst  
Tlf. 77 64 58 90    Tlf. 23 07 55 00

Midt-Norge      Vest  
Tlf. 72 82 91 00    Tlf. 55 97 53 60

# Osteoporosemidler

Brudd gir økt sykkelighet i befolkningen, er smertefullt for pasientene og for noen betyr det at de ikke lenger kan være selvhjulpne. Det første året etter et hoftebrudd er det opptil 20 prosent overdødelighet blant pasientene, hovedsakelig på grunn av svekket helse allerede før bruddet (1). Her gjennomgås aktuell osteoporosebehandling i Norge med utgangspunkt i Behandlingsveileder for menn og kvinner  $\geq$  50 år med lavenergi-brudd fra Norsk ortopedisk forening fra 2015. Artikkelen berenges til alendronat, zoledronat, denosumab og teriparatide. Behandling med kjønnshormoner omtales ikke her.

Adekvat nivå av kalsium og vitamin D må ligge til grunn for all osteoporosebehandling. Ifølge behandlingsveilederen er førstevalget bisfosfonatet alendronat (Alendronat, Fosamax) 70 mg administrert peroralt én gang ukentlig. Ved gastrointestinale bivirkninger eller vansker med administrasjon kan intravenøs behandling med zoledronat (Aclasta, Zoledronsyre) 5 mg gis én gang årlig. Det samme gjelder ved hoftebrudd. Bisfosfonatbehandling forutsetter god nyrefunksjon og at hypokalsemi er utelukket. For pasienter med dårlig nyrefunksjon (eGFR  $<$  35 ml/min) anbefales i stedet antistoff mot reseptoraktivator av nukleær faktor kappab-ligand (RANKL), denosumab (Prolia). Denosumab gis som subkutan injeksjon på 60 mg én gang hver sjette måned. Ved manglende effekt er tredjevalget paratyreoideahormon (PTH)-analogen teriparatide (Forteo), med daglige, subkutane injeksjoner på 20 mikrogram (2).

## Kalsium og vitamin D

For å sikre et adekvat nivå av kalsium og vitamin D ved osteoporosebehandling, anbefales tilskudd av kalsium- og/eller vitamin D. Ved hypokalsemi skal kalsium, ifølge behandlingsveilederen, doseres med minimum 500 mg daglig til pasienter under 75 år og minimum 1000 mg daglig til pasienter over 75 år. Hypokalsemi defineres som total kalsium i serum eller plasma under 1,15 mmol/L, etter korrigering for serum-albumin. Ved tilstander der total-kalsium ikke kan forventes å gi et pålitelig uttrykk for konsentrasjonen av fritt kalsium, må fritt kalsium måles i stedet (i hovedsak ved tilstander med endret konsentrasjon av serum-albumin eller ved syrebaseforstyrrelser). Vitamin D gis i doser på henholdsvis 400 og 800 E/døgn til pasienter under og over 75 år. Man bør tilstrebe 25-OH-vitamin D (kalcidiol) i serum mellom 75–100 nmol/L for å sikre optimal bruddtilheling, men dokumentasjonen for dette er svak (2). Optimalt nivå for 25-OH-vitamin D oppgis som både over 60 nmol/l (3) og 50–75 nmol/l (4). Verdiene må kontrolleres ved tilskudd. Det er angitt økt dødelighet ved forhøyede 25-OH-vitamin D over 125 nmol/L (5). Kalsium og vitamin D alene øker ikke benteiteten (BMD), men brukes sammen med osteoporosemidler.

## Bisfosfonater

Siden perorale bisfosfonater absorberes dårlig i utgangspunktet (1–2 prosent) og har en lav biotilgjengelighet (0,64 prosent), bør måltid og inntak av væsker annet enn vann og andre legemidler unngås de første 30 minuttene etter inntak. Bisfosfonater har kort halveringstid i blod, men en lang biologisk halveringstid på omtrent 10 år da 50 prosent inkorporeres i bein. Det foreligger ingen kjente metabolske interaksjoner mellom bisfosfonater og andre legemidler. Bisfosfonater skilles ut umetabolisert via nyrene, og ved kronisk nyresvikt skal infusjonsbehandling unngås. Ved en glomerulær filtrasjonsrate (GFR)  $<$  35 ml/min bør ikke bisfosfonater benyttes uansett. Aminobisfosfonater som har en nitrogenforbindelse i sidekjeden, har økt anti-resorptiv virkning sammenlignet med bisfosfonater uten nitrogenforbindelse. Den andre sidekjeden til karbonatomet mellom fosforatomene avgjør affiniteten til beinsubstansen. Bindingen til beinsubstansen er av betydning for langtids effekten av de ulike bisfos-

fonatene, og er sterkest for zoledronat, etterfulgt av alendronat (6). Bisfosfonater tas opp av osteoklastene, og hemmer deres aktivitet og fremskynder osteoklastenes apoptose. Dette bremser beinomsetningen. Både alendronat og zoledronat har vist effekt på osteoporose ved å redusere beintap og risiko for frakturer (7, 8). Zoledronat er vist å ha effekt i tre år etter én enkelt injeksjon (9).

En Cochranegjennomgang fra 2008 konkluderer med at alendronat reduserer relativ risiko (RR) for lårhalsbrudd med 40 prosent og vertebrale frakturer med 45 prosent sammenlignet med placebo (10). Zoledronat reduserer RR for lårhalsbrudd med omtrent 40 prosent og med omtrent 60 prosent for vertebrale frakturer sammenlignet med placebo (11).

Alendronat bør ikke gis til pasienter med sykdommer i øvre gastrointestinaltraktus som kan forhindre passasje og der ved gi økt risiko for øsofaguserosjon. Dyspepsi og lette gastrointestinale bivirkninger samt muskel- og skjelettsmerter er vanlige bivirkninger av alendronat peroralt. Tabletten skal svelges stående, med minst 200 ml vann. Sengeleie unngås etter inntak, for å forebygge øsofaguserosjoner og gastritt, som angis som mindre vanlige bivirkninger (7). Ved intravenøs administrasjon av zoledronat er nedsatt nyrefunksjon en vanlig bivirkning, mens akutt nyresvikt er mindre vanlig og er sett ved rask infusjon av en høy dose. Om lag en fjerdedel av pasientene får i forbindelse med den første infusjonen et influensalignende sykdomsbilde med feber og muskelverk. Symptomene avtar ved senere infusjoner. Atrieflimmer ble observert i én randomisert kontrollert studie (RCT) med en frekvens på 2,5 prosent for zoledronat mot 1,9 prosent ved placebo, men er ikke observert i andre studier med zoledronat (4, 8).

Atypisk femurfraktur, tretthetsbrudd subtrokantært eller i diafyse, er en sjelden bivirkning av bisfosfonater ved osteoporose, og identifisert i erfaringer etter markedsføring (7, 8). For bisfosfonater er num-

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

ber needed to harm 2000 behandlingsår for én atypisk femurfraktur (12). Osteonekrose i kjeven (ONJ) er en sjelden bivirkning av bisfosfonater ved osteoporose, estimert på grunnlag av relevante kliniske studier for alendronat, mens frekvensen oppgis som ikke mulig å estimere ut ifra tilgjengelige data for zoledronat (7, 8). De fleste rapportene om ONJ omhandler pasienter med kreft, som blir hyppig behandlet med store doser intravenøse bisfosfonater. God tannhygiene holder for pasienter uten kreftsykdom, men det er ingen ulempe å gjøre unna tannbehandling før eller i løpet av de første seks månedene av behandlingen.

Bekymring for disse to sjeldne bivirkningene bør ikke hindre behandling der osteoporosebehandling er indisert, da behandlingseffekten er godt dokumentert og nytte-risikovurderingen uten tvil går i nytens favør. Forebygging av atypisk femurfraktur og ONJ gjennom behandlingspauser er ikke tilstrekkelig undersøkt, men man kan ikke utelukke at en behandlingspause kan være gunstig etter fem år med alendronat og etter tre år med zoledronat hos pasienter med lav bruddrisiko på det tidspunktet. Behandlingspauser på ett til tre år og regelmessige kontroller har blitt foreslått hos pasienter med høyere bentetthet enn før behandlingsstart uten bruddforekomst under behandlingen (13).

Før oppstart med bisfosfonater bør 25-OH-vitamin D, kalsium, kreatinin med eGFR og fritt tyroksin (FT<sub>4</sub>) måles. Ved kronisk nyresvikt gis bisfosfonater i lavere dose og frekvens og infusjonsbehandling unngås. Ved infusjonsbehandling er det viktig å sørge for god hydreringstilstand i forkant. Samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler bør unngås og eGFR < 35 ml/min og hypokalsemi bør utelukes.

### Denosumab

Denosumab er et humant, monoklonalt antistoff mot RANKL. RANKL dannes i osteoblaster, og bidrar til modning av forløpere til og aktiverer osteoklastene. Denosumab hemmer osteoklastenes modning og vekst ved å binde seg til og hemme RANKL. Denosumab har en biotilgjengelighet på 78 prosent etter administrering av en enkelt dose subkutan. Halveringstiden er omtrent 26 dager, behandlingseffek-

ten omtrent seks måneder, og beinmarkører er tilbake til utgangsnivå etter omtrent ni måneder. Denosumab brytes ned til små peptider og individuelle aminosyrer, og nedbrytningen ser ikke ut til å være avhengig av lever- eller nyrefunksjon. Det foreligger ingen kjente interaksjoner mellom denosumab og andre legemidler.

Denosumab reduserer RR for lårhalsbrudd med 40 prosent og for vertebrale brudd med 68 prosent sammenlignet med placebo (6). Effekten ved behandling av postmenopausal osteoporose ble undersøkt i Freedom-studien der utgangspunktet var T-score < -2,5 og ikke < -4,0 i rygg eller hofte. 7808 kvinner ble randomisert til denosumab eller placebo. I løpet av tre år ga denosumab 60 mg hver sjettemåned en relativ risikoreduksjon på 68 prosent for vertebrale frakturer og 20 prosent for ikke-vertebrale frakturer mot placebo. Denosumab økte BMD i lårhalsen med 5 prosent i den samme perioden. Forfatterne konkluderer med at tidligere studier kan ha underestimert betydningen BMD-økning kan ha for frakturrisikoen, eller at denne sammenhengen kan være unik for denosumab (14). Mens BMD holder seg på et stabilt nivå i opp til tre år etter seponering av bisfosfonater, får man et relativt raskt fall til utgangsverdiene ved seponering av denosumab (9, 15).

Muskel- og skjelettsmerter er sammen med forstoppelse og urinveisinfeksjon vanlige bivirkninger av antistoff mot RANKL. Sjeldne bivirkninger som atypisk femurfraktur og osteonekrose forekommer, som for bisfosfonater, ofte ved behandling av kreftpasienter (ved bruk av denosumab 120 mg (Xgeva)). Alvorlige tilfeller med hypokalsemi er rapportert, og kan oppstå når som helst under behandlingen med denosumab. Hypokalsemi må korrigeres med tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitamin før behandlingen igangsettes (16, 17).

### Teriparatide

Teriparatide er en analog til den aktive delen av PTH, stimulerer til nydanning av bein og innebærer et nytt behandlingsprinsipp. Biotilgjengeligheten er 95 prosent ved subkutan administrasjon. Det antas at teriparatide metaboliseres i leveren. Halveringstiden er én time ved subkutan tilførsel. Teriparatide utskilles via nyrene, og skal unngås ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Rekombinant humant PTH er et kjempemolekyl med en effektiv anabol virkning. PTH er den viktigste regulator av kalsium- og fosfatmetabolismen i ben og nyrer. Kalsium utskilles under innflytelse av PTH i distale tubuli, og økt aktivitet av

PTH øker reabsorpsjonen av kalsium. PTH øker også kalsiumfrigjøring fra skjelettet via økt osteoklastaktivitet. Indirekte øker PTH kalsiumabsorpsjonen i tarm ved å stimulere syntesen av 1,25-OH-vitamin D i nyrene. En tidsbegrenset eksponering for PTH vil aktivere osteoblastene mer enn osteoklastene. Daglige injeksjoner med teriparatide gir en nettoeffekt av stimulering av ny beindannelse og økt bentetthet. Det kan se ut til at bisfosfonater til en viss grad hemmer effekten av PTH. Legemidlene bør derfor brukes hver for seg. En eventuell hyperkalsemi kan øke faren for digitalisintoksikasjon, men ellers foreligger det ingen andre kjente interaksjoner (18–20).

Teriparatide har vist signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale og non-vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinner, men man har ikke sett signifikant reduksjon av hoftefrakturer. Etter 19 måneders (median) behandling med teriparatide økte BMD i lumbalområdet og hofte med henholdsvis 9 prosent og 4 prosent sammenlignet med placebo ( $p < 0,001$ ). I løpet av 18 måneder (median) etter seponering av teriparatide ble det påvist en reduksjon på 41 prosent ( $p = 0,004$ ) i antall pasienter med minimum en ny vertebral fraktur sammenlignet med placebo (19).

Bivirkninger som økt nivå av kalsium og urinsyre i serum er vist, men ingen økt forekomst av nyresten eller urinsyregikt. Vanlige bivirkninger av teriparatide de første to-tre ukene er kvalme, hodepine, svimmelhet og leggkramper. Den godkjente norske preparatomtalen (SPC) angir ekstremitetsmerter som en svært vanlig bivirkning, og depresjon og dyspne som vanlige bivirkninger (18, 19). Osteosarkomer er sett i dyrestudier, og teriparatide skal unngås til pasienter med økt risiko for osteosarkom (21). Teriparatide er dyrt og ikke førstevalg (20). Teriparatide benyttes i maksimalt to år, og kun én gang i livet. Dersom oppstart med teriparatide vurderes, bør pasienten henvises til spesialist i endokrinologi eller revmatologi (1).

### Oppsummering

- Bisfosfonat (alendronat, zoledronat) er førstevalg ved osteoporose hos menn og kvinner  $\geq 50$  år med lavenergi-brudd
- Ved risiko for øvre gastrointestinalsykdom og ved hoftebrudd velges zoledronat
- Ved eGFR < 35 benyttes i stedet denosumab
- Teriparatide stimulerer beinnydanning, men er kostbart

Ingen interessekonflikter/bindinger til legemiddelinindustrien

## REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet. Beinskjørhet og brudd – fakta om osteoporose og osteoporotiske brudd. <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/beinskjoerhet/> (Oppdatert: 22. februar 2015).
2. Faggruppe for osteoporose og benhelse, Norsk ortopedisk forening. Behandlingsveileder for menn og kvinner  $\geq$  50 år, med lavenergi-brudd. <http://legeforenningen.no/Fagmed/Norsk-ortopedisk-forening/> (Publisert: oktober 2015).
3. Ross AC, Manson JE. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (1): 53–8.
4. Norsk elektronisk legehåndbok. Osteoporose. <http://www.legehandboka.no/> (Sist endret: 10. mars 2015).
5. Nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Vitamin D, P. Versjon 1.1. (Sist oppdatert: 15. juli 2015).
6. Syversen U, Halse JI. Bisfosfonatbehandling av osteoporose og andre skjelettsykdommer. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131: 244–7.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Fosamax. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 17. juni 2016).
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Zoledronsyre. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 6. juni 2016).
9. Black DM, Reid IR et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012; 27 (2): 243–54.
10. Wells GA, Cranney A et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155.
11. Serrano AJ, Begona L et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (12): 1005–14.
12. Schilcher J, Michaëlsson K. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728–37.
13. Anagnostis P, Stevenson JC. Bisphosphonate drug holidays – when, why and for how long? *International Menopause Society, Climacteric* 2015; Early online: 1–7.
14. Austin M, Yang YC et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (3): 687–93.
15. Bone HG, Bolognese MA et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with lowbone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (4): 972–80.
16. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Denosumab. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Sist endret: 17. august 2016).
17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Prolia. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 1. desember 2015).
18. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. Teriparatide (hPTH(1–34)). <http://www.legemiddelhandboka.no/> (Publisert: 10. juni 2016).
19. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Forsteo. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist oppdatert: 15. mars 2016)
20. Syversen U, Halse JI. Behandling av osteoporose med parathyreoideahormon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 39–41.
21. Lewiecki EM, Miller PD et al. Understanding and communicating the benefits and risks of denosumab, raloxifene, and teriparatide for the treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2014; 17(4): 490–5.

CHRISTINE LINDEBØ BANDLIEN

spesialist i allmenntmedisin, lege i spesialisering, RELIS Midt-Norge og Avdeling for klinisk farmakologi, St.Olavs hospital.

TRUDE BASSO

MD PhD, lege Ortopedisk avdeling, St. Olavs hospital.

# Forskning bidrar til bedre sjukmeldingspraksis

Ein av seks nordmenn i yrkesaktiv alder står utanfor arbeidslivet på grunn av sjukdom. Det er ein stor kostnad for samfunnet. Men den høgste prisen betalar den sjukmelde sjølv. Manglande deltaking i arbeidslivet kan føre til svekka sosialt nettverk og sviktande tru på egne ferdigheiter.

For oss i NAV er ei av oppgåvene våre å bidra til at flest muleg skal få delta i arbeidslivet. Vi veit at arbeid i dei fleste tilfelle er helsefremjande. Deltaking i arbeidslivet kan vere ei kjelde til sosiale relasjonar, identitet, personleg vekst og mestring. Høg arbeidsdeltaking i samfunnet har også stor nytteverd i form av auka verdiskaping og færre stønadsmottakarar. Difor prøver vi en ny ordning der det blir gjort ei ny medisinsk vurdering av ein annan lege etter seks månader, i eit forsøk på å forkorte sjukmeldingsperioden.

## Den sjukmelde betalar prisen

Når vi også veit at psykiske lidningar er den typen sjukefråvær som aukar mest, er det ein ekstra grunn til å sjå nærare på korleis vi kan bidra til at fleire beheld kontakta med arbeidslivet. Det å ha ein jobb kan vere viktig for å meistre psykiske helseproblem. Ein blir ikkje nødvendigvis friskare av å vere heime, og i mange tilfelle vil nettopp ledigang føre til ein forverra situasjon.

Sjukdom rammar dei fleste av oss frå tid til annan, og nokre gonger har ein ikkje anna val enn å vere borte frå arbeid ein periode. Det er likevel ikkje dei som er sjukmelde i kortare periodar som treng tettast oppfølging. Det er når sjukefråværet ser ut til å kunne bli langvarig at det kan være behov for meir oppfølging. Folk må få hjelp til å sjå på kva muligheiter dei har, før det går for lang tid. Statistikkane til NAV viser at dess lengre ein er borte frå arbeidslivet i eit sjukefråvær, dess vanskelegare er det å kome attende i jobb. Langvarige sjukefråvæer ender ofte i andre stønader, som til slutt ender i uføretrygd.

Vi veit ikkje nok om kva tiltak som har best effekt for å få ned talet på sjukmelde. Forsking vil forhåpentleg bringe oss nærare svaret.

## Forsøk med ny medisinsk vurdering av annan lege

Vi ønskjer å legge til rette for å hjelpe fleire på eit tidlegare tidspunkt. Difor er vi for tida med i eit forsøk saman med Uni Helse Research, som vi håpar vil bidra til at færre blir stengt ute frå arbeidslivet på permanent basis.

Bakgrunnen for forsøket er at Regjeringa ønskjer at ingen skal kunne sjukmeldast i meir enn seks månadar av si eigen fastlege, utan at det blir gjort ei ny medisinsk vurdering (NMV) av ein annan lege. Arbeids- og sosialdepartementet har bedt NAV gjennomføre eit forsøk med ei ny medisinsk vurdering av ein annan lege innan utgangen av seks månaders sjukmelding. Hordaland er valt som pilotfylke. Føremålet er å redusere sjukefråværet, og få meir kunnskap om kva effektar ei ny medisinsk vurdering kan ha på lengda av fråværet og sjukmeldingsgraden.

Hausten 2015 gjekk NAV i Hordaland i gang med forskingsprosjektet i samarbeid med Uni Research Helse. Forsøket varer ut oktober i år. Ni legar har blitt tilsett i deltidstillingar. Desse skal gje dei som har vore sjukmelde i meir enn seks månadar mulighet til å få ein ny vurdering av helsetilstanden. Legene som er tilsett i forsøket skal ikkje vurdere retten til sjukepengar. Ei ny vurdering kan vere med på å bidra til at ein ser situasjonen til den sjukmelde i eit nytt lys, og at ein gjennom tilrettelegging og oppfølging kan sjå muligheiter ein ikkje har vore merksam på tidlegare. Vi veit at det er komplisert for mange fastlegar å følge opp langtidssjukemeldingar. Kanskje kan ei ny vurdering resultere i at den sjukmelde får anledning til raskare å komme heilt eller delvis attende til arbeidslivet?

Uni Helse Research si forskning på forsøket med ny vurdering av helsetilstanden vil vere eit viktig verktøy for å måle oppfølginga av dei sjukmelde, slik at vi kan få handfaste svar på kva tiltak som gir best effekt. Det er òg i tråd med NAV si strategi om å sikre at tenestene og verkemidla i arbeids- og velferdsforvaltninga i størst muleg grad er kunnskapsbaserte.

Resultata av forsøket veit vi enno ikkje. Det vil vi først få et godt bilete av i januar 2018, når sluttrapporten skal leggest fram. Uansett kva fasiten seier når rekneskapet blir gjort opp, vil det forhåpentleg bringe oss eit steg nærare ei løysing på korleis vi kan bidra til å gje fleire sjukmelde menneske endå betre hjelp.

ANNE KVERNELAND BOGSNES  
fylkesdirektør i NAV Hordaland