



**Linnéuniversitetet**

Institutionen för Kemi och Biomedicin

Examensarbete

**Denosumab jämfört med alendronat vid långtidsbehandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor**

Albert Henriquez

Huvudområde: Farmaci

Nivå: Grundnivå

Denosumab jämfört med alendronat vid långtidsbehandling av osteoporos  
hos postmenopausala kvinnor

*Albert Henriquez*

**Examensarbete i Farmaci 15hp**

**Filosofie kandidatexamen**

**Farmaceutprogrammet 180hp**

**Linnéuniversitet, Kalmar**

### **Handledare**

Sven Tågerud, Professor.

Inst. för Kemi och Biomedicin

SE-391 82 KALMAR

### **Examinator**

Marlene Norrby, Forskingsingenjör.

Inst. för Kemi och Biomedicin

SE-391 82 KALMAR

#### **Sammanfattning**

##### **Bakgrund**

Osteoporos är den vanligaste skelettsjukdomen i Skandinavien. Ungefär varannan kvinna och var 4:e man kommer att drabbas av någon typ av fraktur under sin livstid. Med en åldrande befolkning kommer den medicinska och socioekonomiska effekten av osteoporos, särskilt postmenopausal osteoporos, att öka. Symtomen är smärta i benen men i vissa fall kan ryggkotorna pressas ihop vilket ger en måttlig ryggvärk. I Sverige inträffar årligen ca 70 000 osteoporosrelaterade frakturer. Uppskattad kostnad 3,5 miljarder kronor. Av de 70 000 frakturer årligen så är ca 17 000 höftledsfrakturer och 10 000 är kotfraktur. Läkemedel som används som förstahandsval är bisfosfonater som alendronat i behandling mot osteoporos. I andra hand används denosumab till patienter som inte tål bisfosfonater.

##### **Syfte**

Syftet med studien var att jämföra effekten av alendronat och denosumab för att förebygga frakturer, samt att undersöka effekter på bentäthet (bone mineral density, BMD) av långtidsbehandling och korttidsbehandling av benskörhet/osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

##### **Resultat**

Vid användning av alendronat under de första 3 åren jämfört med denosumab visar det sig att tillväxten på BMD i ländryggen är nästan densamma. Alendronat gav en ökning av BMD på 8,8% efter tre år i ländryggen och denosumab gav en BMD-ökning på 9,2% i ländryggen. Dock efter tre till fem års användning av alendronat börjar det att tappa sin effekt på ökning av BMD. Under de första tre årens användning av alendronat var NNT (numbers needed to treat) = 33 för förebyggande av vertebrala frakturer och för icke-vertebrala frakturer var NNT = 45. För denosumab var NNT = 20 för vertebrala frakturer och för icke-vertebrala frakturer var NNT = 50 under de första tre åren. Efter 10 års användning av alendronat ökade BMD i ländryggen 13,7%, medan för denosumab ökade BMD 18,4% efter 8 år användning.

##### **Slutsats**

Alendronat är ett bra val som läkemedel mot osteoporos de första tre till fem åren. Alendronat lagras i kroppen och fortsatt behandling har inte samma effekt på BMD-tillväxt som under de första åren. Däremot så är denosumab ett bättre alternativ som ger en fortsatt tillväxt av BMD under 8 års användning. Problemet är att denosumab är dyrt att ge till alla som har osteoporos. Förhoppningsvis blir biologiska läkemedel billigare i framtiden, så att fler människor kan behandlas med denosumab.

## **Summary**

### **Background**

Osteoporosis is the most common skeletal disease in Scandinavia. About every other woman and every 4th man will suffer from some kind of fracture during their lifetime. With an aging population, the medical and socio-economic impact of osteoporosis, especially postmenopausal osteoporosis, will increase. The symptoms are pain in the legs, but in some cases the spine can be compressed, which causes a moderate backache. In Sweden, approximately 70,000 osteoporosis-related fractures occur annually. Estimated cost of SEK 3.5 billion. Of the 70,000 fractures annually, about 17,000 are hip fractures and 10,000 are vertebral fractures. Medicinal products used as first choice are bisphosphonates like alendronate in treatment for osteoporosis. Denosumab is used in patients who cannot take bisphosphonates.

### **Aim**

The aim of the study was to compare the efficacies of alendronate and denosumab in preventing fractures and to examine the effects of long-term and short-term treatment of osteoporosis on bone mineral density (BMD) in post-menopausal women.

### **Results**

When alendronate is used in the first 3 years compared with denosumab, BMD growth at the lumbar spine is almost the same. Alendronate gave a BMD increase of 8.8% after three years at the lumbar spine and denosumab a BMD increase of 9.2% at the lumbar spine. However, after three to five years of using alendronate, it begins to lose its effect on increasing BMD. In the first three years, the use of alendronate for preventing vertebral fractures gave a NNT (numbers needed to treat) = 33 and for nonvertebral fractures NNT = 45. For denosumab NNT = 20 for vertebral fractures and for nonvertebral fractures NNT = 50 in the first three years. After 10 years of use of alendronate, BMD increase at the lumbar spine was 13.7%, while denosumab resulted in a BMD growth of 18.4% after 8 years of use.

### **Conclusion**

Alendronate is a good choice as a drug for the first three to five years. Alendronate is stored in the body and continued treatment does not have the same effect as the first few years. On the other hand, denosumab is a better alternative, as it results in continued BMD growth for up to 8 years of use. The problem is that denosumab is too expensive to give to everyone who has osteoporosis. Hopefully, in the future, biological medicines will become cheaper, so that more people can be treated with denosumab.

## **FÖRORD**

Detta examensarbete i farmaci har skrivits under 10 veckor på höstterminen 2018 som en del av farmaceutprogrammet vid Linnéuniversitetet i Kalmar.

Jag vill främst tacka min handledare Sven Tågerud som har gett hans stöd och engagemang på detta examensarbete. Samt har gett mig kloka råd och vägledning under arbetets gång. Vill även rikta ett stort tack till min familj samt kurskamrater och vänner för all stöttning under utbildningens gång. Tusen tack till er alla. Utan eran hjälp så skulle jag inte stå här idag.

Tack så mycket!

Kalmar 2018-10-19

Albert Henriquez

# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>INTRODUKTION</b> .....	7
Benomsättning .....	7
Primär och sekundär osteoporos .....	8
Definition av osteoporos .....	9
Bisfosfonater och alendronsyra (alendronat) .....	9
Denosumab .....	10
<b>SYFTE</b> .....	11
<b>MATERIAL OCH METODER</b> .....	11
<b>RESULTAT</b> .....	12
Studie 1 - Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. ....	12
Studie 2 - Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. ....	13
Studie 3 - Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. ....	15
Studie 4 - Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. ....	17
Studie 5 - The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. ....	19
<b>DISKUSSION</b> .....	22
Alendronatstudier .....	22
Denosumabstudier .....	24
Jämförelse mellan alendronat och denosumab .....	24
<b>SLUTSATS</b> .....	26
<b>REFERENSER</b> .....	27

## FÖRKORTNINGAR

ARR	Absolut riskreduktion
BMD	Bone mineral density (i gram/cm <sup>2</sup> )
CI	Confidence interval
DXA	Dual X-ray absorptiometry
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
NNT	Number needed to treat
OPG	Osteoprotegerin
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
RRR	Relativ riskreduktion
SE	Standard error of the mean

## INTRODUKTION

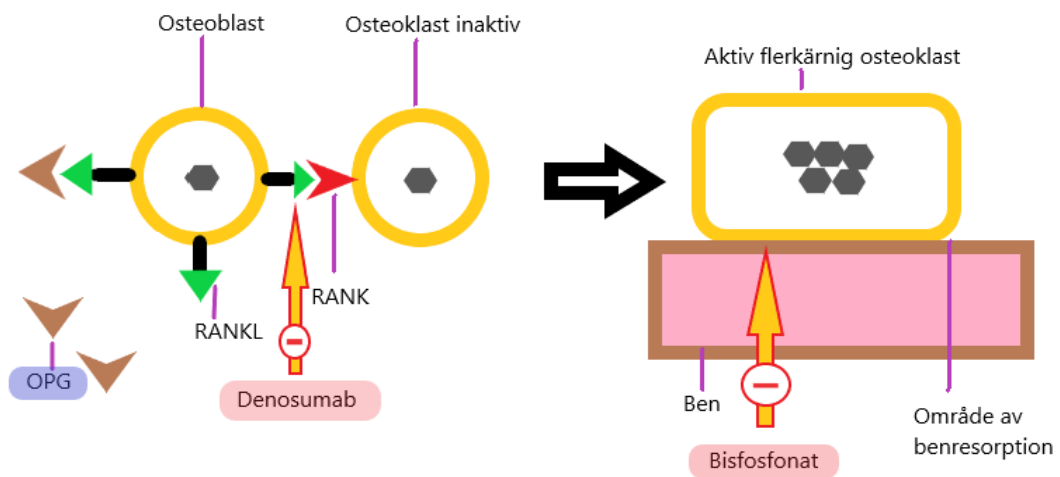
Benskörhet eller osteoporos är den vanligaste skelettsjukdomen i Skandinavien. Ungefär varannan kvinna och var 4:e man kommer att drabbas av någon typ av fraktur under sin livstid (1). Med en åldrande befolkning kommer den medicinska och socioekonomiska effekten av osteoporos, särskilt postmenopausal osteoporos, att öka. Symtomen är smärta i benen men i vissa fall kan ryggkotorna pressas ihop vilket ger en måttlig ryggvärk (2). Höftfraktur är den allvarligaste av benskörhetsfrakturerna. Generellt så sker det vid fallolycka hos personer som är över 75 år med låg bentäthet. Höftfraktur kräver operation och efter operation sker en långvarig rehabilitering. I Sverige inträffar årligen ca 70 000 osteoporosrelaterade frakturer (3). Uppskattad kostnad 3,5 miljarder kronor (4). Av de 70 000 frakturer årligen så är ca 17 000 höftledsfrakturer och 10 000 är kotfraktur (1). Ur patientens perspektiv utgör en fraktur och den efterföljande förlusten av rörlighet och autonomi ofta en stor minskning av livskvaliteten. Dessutom har osteoporotiska frakturer i höft och ryggraden en 12-månaders överskottsdödlighet upp till 20%, eftersom de kräver sjukhusvistelse, och de har därefter ökad risk för andra komplikationer, såsom lunginflammation eller tromboembolisk sjukdom på grund av kronisk immobilisering. Osteoporos beror på en generaliserad förlust av benvävnad som leder till att benmassan gradvis reduceras (5). Bentäthet bestäms med lågdosröntgen där patientens värde jämförs med normalvärde från åldersgruppen 25 - 30 år. Personer med osteoporos har värden som är >2,5 standardavvikelser lägre än normalvärdet (1).

I Sverige finns idag tre grupper av läkemedelsterapi vid benskörhet: antiresorptiva, anabola ämnen och biologiska läkemedel. I denna studie jämförs alendronat (antiresorptivt) och denosumab (biologiskt läkemedel), anabola ämnen (exempelvis paratyroideahormon) ingår inte i studien. Alendronat tillhör gruppen bisfosfonater och bisfosfonater tillhör gruppen antiresorptiva läkemedel. Alendronat hindrar benresorption genom att påverka ytproteiner på osteoklaster vilket förhindrar att osteoklaster binder till benytan. Alendronat tas oralt som veckotabletter eller dagtabletter. Denosumab tillhör gruppen biologiska läkemedel. Denosumab binder till receptor activator of NF- $\kappa$ B-ligand (RANKL) på osteoblaster vilket gör att osteoklaster inte kan aktiveras. Denosumab administreras intravenöst var 6:e månad (6). Vid behandling mot benskörhet så används alltid kalcium och D-vitamin som kosttillskott (2).

## Benomsättning

Benvävnaden är uppdelad i två olika skelettstrukturer. Den största delen, 80%, är kortikalt ben vilket är kompakt ben medan 20 % är trabekulärt ben som är den inre delen av benet (7). Benvävnaden bryts ner och byggs upp av två typer av celler, som kallas osteoblaster vilka bygger upp benet och osteoklaster som bryter ner benet. Benmassan är som störst vid 30-årsåldern. Under hela livet sker kontinuerligt uppbyggnad och nerbrytning av skelettet. Vid nedbrytning av ben, utsöndras vätejoner och enzymer som angriper benet så att gropar bildas. Osteoblasterna rekryteras till groparna och börjar producera ny benmatrix samt utsöndra cytokiner som RANKL vilka aktiverar osteoklaster att bryta ner benet igen. Varje runda av nedbrytning och uppbyggnad pågår 3–6 månader innan en ny omgång startar igen. Vid 35–40 års ålder börjar benmassan minska med 1 % per år hos både män och kvinnor. Östrogen

tillsammans med osteoprotegerin (OPG) har en bensparande effekt genom att dels minska bildning av osteoklaster och deras benresorberande förmåga och dels genom att stimulera osteoblasters benbildande aktivitet. Dock när kvinnor kommer in i klimakteriet minskar mängden östrogen, vilket leder till minskning av OPG och obalans mellan osteoklasterna och osteoblasterna. Benmassan minskar och mer osteoklasterna kan binda till RANKL vilket förhöjer nedbrytning av skelettet (2). Osteoblasterna syntetiserar och frisätter OPG som är identiskt med RANK och fungerar som en hämmare av RANKL. Genom att OPG binder till RANKL hämmas RANKLs bindning till den funktionella receptorn, RANK, på osteoklastprekursorcellen. Förhållandet mellan RANKL och OPG är avgörande för aktiviteten hos osteoklasterna och RANK (6) se (Figur 1).



**Figur 1:** Betydelse av osteoblast och osteoprotegerin (OPG) vid differentiering och aktivering av osteoklasten. Osteoblast stimuleras för att uttrycka en ytligand, RANK-liganden (RANKL, receptor activator of NF- $\kappa$ B-ligand). RANKL interagerar med en aktiveringsreceptor på osteoklasten benämnd RANK vilket medför differentiering och aktivering av osteoklast-progenitorerna för att bilda mogna osteoklasterna. Bisfosfonater inhiberar benresorption av osteoklasterna. anti-RANKL- antikroppen denosumab binder RANKL och förhindrar RANK-RANKL-interaktionen. Modifierad från (6).

## Primär och sekundär osteoporos

Osteoporos kan fördelas i två grupper, primär eller sekundär. Till de primära osteoporoserna tillhör postmenopausal osteoporos och den åldersbetingade nutritionella osteoporosen. Osteoporos kan också uppträda som ett sekundärt tillstånd vid ett stort antal sjukdomar som leversvikt och vid minskad halt av vitamin D. Njursvikt orsakar en minskad syntes av kalcitriol i njurarna och ökad förlust av vitamin D. Personer som har anorexi har minskat av intag av mat och mängd vitamin D i kosten och hos patienter med malabsorption finns ett minskat upptag av vitamin D. Osteoporos ses även vid Addisons sjukdom, Cushings syndrom och andra endokrinologiska sjukdomar samt vid långvarigt kortisonbehandling (8). Osteoporos är en sjukdom som tar flera år att utvecklas, det kan definieras som en patologisk reduktion av mängden ben i benstommen och de som drabbas har normalt sett inte symtom av osteoporos förrän de bryter till exempel en höft eller en handled.



## Definition av osteoporos

Enligt Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) definieras osteoporos som ett bentäthetsvärde (t-värde) på 2,5 standardavvikelser under genomsnittligt värde för unga vuxna (kvinnor) i samma befolkning. Osteoporos mäts genom individens bone mineral density (BMD) vilket anges i gram per kvadratcentimeter ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Med hjälp av en dual energy xray absorptiometry (DXA) mäts BMD. Vid låga värden av BMD finns det risk för frakturer.

För att diagnostisera att patienten har osteoporos, behöver patientens BMD omvandlas till en T-poäng, vilket reflekterar antalet standardavvikelser (SD) över eller under medelvärdet hos friska unga vuxna(9).

- Minskad benmassa (osteopeni) anses föreligga då bentätheten är mellan 1 och 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för vuxna individer.
- Benskörhet (osteoporos) anses föreligga då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för vuxna individer
- Manifest osteoporos anses föreligga då bentätheten är mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för vuxna individer samt en fraktur har uppkommit beroende på benskörhet (1).

## Bisfosfonater och alendronsyra (alendronat)

I Sverige används bisfosfonater som förstahandsval vid behandling av osteoporos, tillsammans med kalcium och D-vitamin. Bisfosfonater är kemiskt stabila analoger av pyrofosfatföreningar, vilka är allmänt förekommande i naturen. Naturligt förekommande pyrofosfat cirkulerar i människokroppen som ett endogent vattenavkalkningsmedel. Bisfosfonater inhiberar benresorption av osteoklaster, genom att påverka ytproteiner på osteoklaster vilket förhindrar att osteoklaster binder till benytan. Det sker genom hämning av enzymet farnesylpyrofosfat-syntas, vilket genererar isoprenoidlipider som används för posttranslationella modifieringar av små guanosintrifosfatbindande proteiner som erfordras för osteoklasters överlevnad och funktion. De viktigaste problemen som begränsar användningen är sällsynta biverkningar, såsom atypiska femurfrakturer och osteonekros i käken (10).

Alendronsyra finns i veckodos 70 mg, tas som 1 tablett per vecka. Veckotabletterna minskar risken för slemhinneretning på matstrupe och magsäck. Vid användning av alendronsyra ska det tas på fastande mage på morgonen och 30 minuter innan frukost. Patienten får inte ligga ner förrän efter frukost vilket ska vara minst 30 minuter efter intag av tablett. Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Tabletten ska inte krossa, tuggas eller lösas upp i munnen på grund av risker för sår i munhålan samt svalg (11).

## **Denosumab**

Denosumab är ett läkemedel mot osteoporos som rekommenderas i andra hand. Denosumab är en rekombinant human monoklonal antikropp som hämmar RANKL från osteoblaster, samt kombineras med kalcium och D-vitamin på grund av stor risk för hypokalcemi (12). Genom att hämma RANKL så kan inte osteoklastens RANK interagera med RANKL vilket gör att osteoklasten inte kan bli en mogen osteoklast och börja bryta ner benet (13). Patienter som har problem att svälja, inte tål bisfosfonat eller har en sänkt njurfunktion blir behandlade med denosumab 60 mg intravenöst. Denosumab lagras inte i skelettet, och behandling medför en mycket snabb, kraftig hämning av benomsättningen (14).

## **SYFTE**

Syftet med studien var att jämföra effekten av alendronat och denosumab för att förebygga frakturer, samt att undersöka effekter på BMD av långtidsbehandling och korttidsbehandling av benskörhet/osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

## **MATERIAL OCH METODER**

I denna litteraturstudie användes Pubmed som sökmotor med orden "ten years use of alendronate for osteoporosis" och "Randomized Controlled Trial" där sökningen gav tre träffar. Av dessa tre artiklar inkluderades en artikel, och i den artikelns referenslista upptäcktes den andra artikeln. Sedan söktes det på "effects of stopping alendronate" och "Randomized Controlled Trial" vilket gav 7 träffar. Av dessa 7 artiklarna inkluderades en artikel. Därefter söktes på sökmotorn "5 years use of denosumab for osteoporosis", "Randomized Controlled Trial" och "5 years, Publication dates" vilket gav 20 träffar, och av dessa 20 artiklar inkluderades en artikel. I den fjärde artikelns referenslista upptäcktes den femte artikeln.

Artiklarna som valdes skulle också uppfylla tre kriterier. Det första kriteriet var att det skulle vara kvinnor som har menopaus. Det andra kriteriet var att kvinnan skulle ha en genomsnittlig ålder över 51 år i studierna. Det tredje kriteriet var att kvinnorna ska ha en bentätheten som är mer än 2,5 standardavvikelser under medelvärdet för vuxna individer som indikerar osteoporos.

## RESULTAT

### **Studie 1 - Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group.**

Liberman et al., 1995 (15).

#### **Syfte**

Syftet med studien var att undersöka effekten av oralt alendronat, genom att mäta bentäthet samt incidensen av frakturer och längdförlust hos kvinnor med postmenopausal osteoporos.

#### **Metod**

Studien gjordes i tre år och var randomiserad, dubbel-blind och genomfördes i USA, Australien, Kanada, Europa, Israel, Mexiko, Nya Zeeland, och Sydamerika. De 994 kvinnor som deltog i studien, var mellan 45 till 80 år gamla och postmenopausala. Inklusionskriterier var kvinnor med osteoporos. Studien uteslöt kvinnor med andra orsaker till osteoporos som behandling med glukokortikoider eller andra sjukdomar som påverka ben – och mineralmetabolism, (t ex vitamin D-brist, Pagets sjukdom eller hyperparathyroidism).

Studieformen var en sammanläggning av data från två specificerade studier (16, 17). Kvinnorna som var med i studien var slumpmässigt tilldelade till olika grupper. 40 procent av kvinnorna i studien fick placebo. Återstoden, 60 procent, fick 5, 10 eller 20 mg alendronat per dag i två år. Innan någon av kvinnorna hade deltagit i två år ändrades protokollet till att inkludera ett tredje år av dubbelblind behandling, och kvinnorna i gruppen 20 mg alendronat per dag skiftades till en dos av 5 mg per dag under det tredje året. Förändringen gjordes eftersom resultaten av en annan studie (18) hade visat att en dos på 20 mg per dag var mer än nödvändigt för att uppnå maximal ökning av bentäthet. Alla kvinnor som var med i studien fick ett dagligt tillskott av 500 mg kalciumkarbonat.

#### **Resultat**

Medelåldern för deltagande kvinnor var 64 år. Studien visade att det var en signifikant tillväxt i bentäthet i ryggrad (ländrygg), lårbenshals, trochanter och total kropp vid 36 månader i alla tre alendronatgrupper. Tre års behandling med 5 mg alendronat visade att den genomsnittliga förändringen i benmineralitet för 5 mg-dosen var mindre än för 10 mg-dosen och 20 mg-dosen. Hos gruppen 10 mg alendronat var dosen effektivare än 5 mg dosen i alla mätningar som gjordes. Ökningen i BMD för kvinnor som fick 10 mg alendronat dagligen jämfört med de som fick placebo var  $8,8 \pm 0,4$  SE (*standard error of the mean*) procent i ryggraden (ländrygg),  $5,9 \pm 0,5$  procent i lårbenshalsen,  $7,8 \pm 0,6$  procent i trochanter och  $2,5 \pm 0,3$  procent i totalkroppen ( $P < 0.001$  för alla jämförelser), (**Tabell I**). Allt som allt var behandlingen med

alendronat (alla doser sammanslagna) associerad med en 48 procent minskning av andelen kvinnor med nya ryggradsfrakturer (3,2 procent, jämfört med 6,2 procent i placebogruppern, P=0,03) (**Tabell II**), en minskad progression av vertebrala deformiteter (33 procent, jämfört mot 41 procent i placebogruppern, P=0,028), och en minskad höjdförlust (P=0.005) och tolererades väl efter tre år. I placebogruppern drabbades 10,7% av kvinnorna av en icke-vertebral fraktur under studiens tre år. För alendronatbehandlade (alla doser sammanslagna) var motsvarande siffra 8,5% (**Tabell II**). Den uppskattade risken för icke-vertebral fraktur hos kvinnor behandlade med alendronat jämfört med placebo var 0,79 (95 procent konfidensintervall, 0,52 till 1,22).

**Tabell I:** Sammanfattning av BMD-förändring vid behandling med alendronat 3 år, jämfört med placebo. Medelvärde  $\pm$  SE för hela kroppen & ländryggen (15).

BMD	10 mg Alendronat ( $\pm$ SE)	P-värde
BMD hela kroppen	2,50% ( $\pm$ 0,30)	<0,001
BMD ländryggen	8,80% ( $\pm$ 0,40)	<0,001

**Tabell II:** Sammanfattning av frekvens vertebrala frakturer samt icke-vertebrala frakturer hos placebo och 10 mg alendronat efter 3 års behandling (15).

	Placebo	Alendronat (alla doser sammanslagna)	ARR	RRR	NNT
Vertebrala	0,062	0,032	0,03	0,484	33
Icke-vertebral	0,107	0,085	0,022	0,206	45

ARR=absolut riskreduktion, RRR=relativ riskreduktion, NNT="number needed to treat".

## Studie 2 - Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women.

Bone et al., 2004 (19).

### Syfte

Syftet var att undersöka effekten av långvarig alendronatbehandling (10 år) samt effekten av att avbryta behandling efter 5 år. Den primära utfallsvariabeln i studien var att titta på förändringen i bentäthet i ländryggen. Sekundära utfallsvariabler var förändringar i bentäthet i lårbenshalsen, trochanter, totalt i proximala femur ("total höft"), total kropp och underarmsregioner.

## Metod

Studieformen var en sammanläggning av data från två specificerade studier. Dessa var simultana multicenter, dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade fas 3-studier (samma studier som i studie 1 ovan) (15). Totalt var det 994 postmenopausala kvinnor med osteroporos som diagnostiserats på basis av mineraltäthet i ländryggen. Vid de första tre åren delades kvinnorna slumpmässigt till fyra olika grupper, för att få 5, 10 eller 20 mg oral alendronat eller placebo dagligen. Kvinnorna i placebogruppen fick oblikt alendronat åren 4 och 5 och släpptes sedan ur studien av etiska skäl. De ursprungliga 5 mg och 10 mg alendronatgrupperna fortsatte att få samma doser i alla tre förlängningar (år 4 och 5, 6 och 7, 8 till 10). 20 mg gruppen fick 5 mg alendronat under åren 3 till 5 och placebo under åren 6 till 10 (avbrytningsgruppen). Deras kumulativa exponering för alendronat liknade exponeringen i 10 mg-gruppen efter 5 år och den i 5 mg-gruppen efter 10 år. Kvinnorna som deltog i långsiktiga studien var medvetna om att de hade fått alendronat i minst fem år och att avbrytningsgruppen hade övergått till placebo, dock så var inte alla medvetna om vad nuvarande behandling var. Kvinnorna fick instruktioner att ta läkemedlet/placebo dagligen enligt instruktionerna. De fick 500 mg kalcium dagligen. D-vitamintillskott var tillåtna men inte nödvändigt. Tjugonio av de ursprungliga 37 centra genomförde alla tre förlängningsprotokoll, 17 i USA och 12 i andra länder. Dessa tjugonio centra bidrog med 804 av de ursprungliga 994 studiedeltagarna. Av de 482 kvinnor som ursprungligen tilldelades alendronat på dessa platser deltog 247 (51,0 procent) i alla tre förlängningarna av studien.

## Resultat

Medelålder vid studiens start var 63-64 år i de olika grupperna. Av de 994 deltagarna som deltog i studien vid studiestart genomförde 247 av kvinnorna alla tre förlängningar av studien. Bland dessa 247 kvinnor förekom vertebrala frakturer vid den ursprungliga studiens början hos 30,8 procent i 5 mg-gruppen, 17,5 procent i 10 mg-gruppen och 27,2 procent i avbrytningsgruppen. Skillnaden mellan grupperna var inte statistiskt signifikant. Förekomsten av vertebral fraktur var 20,6 procent i den ursprungliga studiepopulationen vid studiestart.

Bentätheten i ländryggen fortsatte att öka under år 6 till 10 och 8 till 10 i båda alendronatgrupperna. Den genomsnittliga ökningen efter 10 år för dosen 10 mg dagligen var 13,7 procent jämfört med värdet vid studiestart (**Tabell III**), mindre tillväxt sågs i 5 mg gruppen. Under perioden 6 till 10 år uppvisade alendronatgrupperna ingen statistiskt signifikant minskning av bentäthet vid någon skelettplats som mättes. I avbrytningsgruppen förändrades inte bentätheten i ländryggen väsentligt efter år 5. Statistiskt signifikanta minskningar inträffade i denna grupp i höft-, lårbenshals och underarmen, dock förblev bentätheten vid år 10 i ländrygg, trochanter, total höft och total kropp statistiskt signifikant högre än värdena vid studiestart. Det var 89 procent av kvinnorna som tog 10 mg daglig dos av alendronat som hade ökning av bentäthet efter 10 år.

Vertebrala frakturer: I den treåriga studien (studie 1, 15) var det 6,2 procent av kvinnorna i placebogruppen som hade nya morfometriska vertebrala frakturer, jämfört mot 3,2 procent i de olika alendronatgrupperna ( $P=0.03$ , se **Tabell II**), proportionerna bland de tre alendronatgrupperna var likartade. För de 228 kvinnor som medverkade i studien under åren 6-10 var det ingen statistiskt signifikant skillnad i nya morfometriska frakturer mellan de tre

grupperna: 6,6 procent i avbrytandegruppen, 13,9 procent i 5-mg-gruppen och 5,0 procent i 10 mg-gruppen. Dessa proportioner är svåra att jämföra med de i år 1 till 3 på grund av skillnaden i observationsperiodens längd. Frekvensen för fraktur kunde inte beräknas eftersom datumet för uppkomsten i observationsintervallet vanligtvis inte var känt.

**Tabell III:** Sammanfattning av BMD för hela kroppen, ländryggen & totalt höft (19). Procent förändring i förhållande till startvärde vid varje angivet tidsintervall. Medelvärden med 95% konfidensintervall. Texten som är fetstil är statistisk signifikant med  $P < 0.001$  och \* indikerar  $P < 0.05$ .

BMD (ländryggen)	Avbrytandegrupp	10-mg alendronatgrupp
Åren 0–10	<b>9.3 (7.5 - 11.1)</b>	<b>13.7 (12.0 - 15.5)</b>
Åren 6–10	0.3 (-0.8 - 1.5)	<b>3.7 (2.6 - 4.8)</b>
Åren 8–10	0.2 (-0.7 - 1.1)	<b>2.3 (1.4 - 3.1)</b>
BMD (Totalt höft)	Avbrytande Grupp	10-mg alendronat Grupp
Åren 0–10	3.4 (1.1 - 5.7)*	<b>6.7 (4.4 - 9.1)</b>
Åren 6–10	-1.8 (-3.5 - -0.1)*	0.8 (-0.9 - 2.4)
Åren 8–10	-1.6 (-2.8 - -0.4)*	0.1 (-1.1 - 1.3)
BMD (hela kroppen)	Avbrytande Grupp	10-mg alendronat Grupp
Åren 0–10	<b>1.8 (0.8 - 2.7)</b>	<b>2.9 (1.9 - 3.9)</b>
Åren 6–10	-0.6 (-1.7 - 0.4)	0.4 (-0.6 - 1.4)
Åren 8–10	-0.4 (-1.1 - 0.4)	-0.3 (-1.0 - 0.4)

### Studie 3 - Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. Black et al., 2006 (20)

#### Syfte

Studiens syfte var att undersöka effekten av att avbryta alendronatbehandling efter 5 år jämfört med fortsatt behandling under totalt 10 år. Primär utfallsvariabel var att undersöka bentätheten i total höft, sekundära utfallsvariabler var BMD vid andra ställen samt att undersöka biokemiska markörer för benremodellering. Frakturincidens undersöktes också.

#### Metod

Innan studien FLEX började så hade 6459 kvinnor deltagit i en annan Fracture Intervention Trial (FIT). FIT-studien var en randomiserad dubbelblind studie och utfördes vid 10 amerikanska kliniska centra. Kvinnorna som deltog var mellan 55 och 81 år med osteroporos. Av de 6459 kvinnor som deltog, var det 2027 kvinnor med en eller flera tidigare existerande ryggradsdeformiteter och 4432 kvinnor utan existerande ryggradsdeformitet. Grupperna var: alendronat, 5 mg/dag under 2 år och 10 mg/dag därefter ( $n = 3236$ ) eller placebo ( $n = 3223$ ). Alla kvinnor som deltog i FIT erbjöds ett år av alendronat utan kostnad i slutet av studien. Kvinnor som var lämpliga i FLEX var kvinnor som fick alendronat under FIT och som fullbordade minst 3 års behandling under försöksperioden och efterföljande öppen period. Av de 6459 kvinnor som deltog i studien var det 1099 kvinnor som deltog i den förlängda studien FLEX.

Alla kvinnor som deltog i FLEX fördelades slumpmässigt till tre olika grupper: 5mg / dagligen, 10 mg / dagligen eller placebogrupper. Varje grupp erbjöds ett dagligt tillskott på 500mg kalcium och 250 U vitamin D<sub>3</sub>. Kvinnorna följdes upp årligen med undersökningar som genomfördes på kliniska centrum. Var tredje månad kontaktades kvinnorna via telefon för att undersöka om de känner några negativa upplevelser (inklusive frakturer) samt uppdatera hur medicinerna ska tas.

## Resultat

Totalt var det 1099 kvinnor som deltog i studien. Medelålder vid förlängningsstudien start var 73 år. Alla deltagarna som hade fått alendronat och var inskrivna i FLEX blev randomiserade i olika grupper: placebogrupper (n = 437), alendronat, 5 mg / d (n = 329) eller alendronat, 10 mg / d (n = 333). 34% hade utbredda vertebralfrakturer och 60% hade en historia av kliniska frakturer sedan klimakteriet. I genomsnitt hade deltagarna tagit alendronat i 5 år under och efter FIT och 78% använde för närvarande alendronat. Det fanns inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna.

Kvinnor som fick alendronat under åren 5-10 (5- och 10 mg grupper i kombination) bevarade bentätheten vid höften jämfört med placebo (medelskillnad, 2,36%, 95% CI, 1,81% -2,90%; P = 0.001). Kvinnor som behandlades med alendronat hade en genomsnittlig total BMD nedgång på 1,02% ±0,18 SE jämfört med 3,38% ±0,22 SE i placebogrupper. I lårben och trochanter BMD fanns genomsnittliga skillnader på 1,94% (95% CI, 1,20% -2,68%) och 3,17% (95% CI, 2,49% -3,84%) respektive (P <0. 001 för båda) se (**Tabell IV**).

**Tabell IV:** Sammanfattning av BMD för hela kroppen, ländryggen & totalt höft vid användning av 10 mg alendronat, placebo och 5+10 mg poolade alendronatgrupper (20). Procentuell förändring under förlängningsstudien (år 5-10).

BMD	Placebo (n = 428) (±SE)	Poolade alendronatgrupper (n = 643) (±SE)	Alendronat 10 mg/d (n = 322) (±SE)	Medelskillnad, poolade alendronatgrupper vs placebo (95% konfidensintervall)
ländryggen	1.52 (±0.29)	5.26 (±0.24)	5.57 (±0.33)	3.74 (3.03-4.45)
totalt höft	-3.38 (±0.22)	-1.02 (±0.18)	-0.73 (±0.25)	2.36 (1.81-2.90)
hela kroppen	-0.27 (±0.24)	1.01 (±0.19)	1.46 (±0.27)	1.28 (0.70-1.86)

För frakturer fanns det inga statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna varken för alla frakturer tillsammans eller för icke-vertebrala frakturer (icke-vertebrala frakturer, 19,0% med placebo jämfört mot 18,9% med alendronat, RR, 1,00, 95% CI, 0,76-1,32). Det fanns en statistiskt signifikant lägre risk för kliniska vertebralfrakturer hos alendronatbehandlade (5,3% med placebo vs 2,4% med alendronat, RR, 0,45, 95% CI, 0,24-0,85), se (**Tabell V**). Skillnaden i morfometriska vertebrala frakturer var inte statistiskt signifikant (11,3% med placebo vs 9,8% med alendronat; RR, 0,86; 95% CI; 0,60-1,22).



**Tabell V:** Sammanfattning av frekvens kliniska vertebrala frakturer samt icke-vertebrala frakturer hos placebo och 10 mg alendronat (20).

	Placebo	10 mg alendronat	ARR	RRR	NNT
Vertebrala	0,053	0,024	0,029	0,547	35
Icke-vertebrala	0,190	0,189	0,010	0,053	100

#### **Studie 4 - Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis.**

Cummings et al., 2009 (21)

#### **Syfte**

Syftet med studien var att undersöka om 60 mg denosumab subkutant var 6: e månad i 36 månader minskar uppkomsten av nya vertebrala frakturer, icke-vertebrala frakturer och höftfrakturer jämfört med placebo.

#### **Metod**

I studien deltog 7868 kvinnor mellan 60 och 90 år med osteoporos, som hade mindre än -2,5 benmineralitet t-poäng, men inte mindre än -4,0 vid ländryggen eller höften. Studien var en internationell, randomiserad, placebokontrollerad undersökning. Alla kvinnor fick dagliga kosttillskott som innehöll minst 1000 mg kalcium. Kvinnorna fick var 6: e månad i 36 månader 60 mg denosumab eller placebo vid studieplatser slumpmässigt.

Kvinnor uteslöts om de hade tillstånd som påverkar benmetabolism eller hade tagit bisfosfonater mer än 3 år. Om de hade tagit bisfosfonater i mindre än 3 år var de berättigade efter 12 månader utan behandling. Kvinnor uteslöts om de använt intravenösa bisfosfonater, fluorider eller strontium mot osteoporos inom de senaste 5 åren, eller om de använt paratyroideahomon. Kvinnor uteslöts även om de använt kortikosteroider, systemisk hormonersättningsterapi, selektiva östrogenreceptormodulatorer eller tibolon, kalcitonin eller kalcitriol inom 6 veckor före studieinskrivning.

Kvinnor uteslöts också om de hade en serumnivå av 25-hydroxi-vitamin D lägre än 12 ng per milliliter.

## Resultat

Av de 7868 kvinnorna som deltog i studien var det 3993 som tillhörde denosumab- och 3935 placebogrupper. Det var 60 personer som uteslöts från alla analyser eftersom vissa studiecentra hade problem med studieprocedurer eftersom studiecentrumet kunde inte följa studieprotokollet. Medelålder vid studiestart var 72,3 år. Medelvärden för de två studiegrupperna för benmineralitetstäthet T var -2,8 vid ländryggen, -1,9 vid total höft och -2,2 vid lårbenshalsen. Ungefär 24% av kvinnorna hade en vertebral fraktur vid studiestart. Av 7868 patienter, fullbordade 6478 (82%) 36 månader av studien och 5979 (76%) fick alla injektioner.

Under 36 månader uppkom nya radiografiska vertebrala frakturer hos 2,3% (86 av 3702 patienter) i denosumabgruppen och 7,2% (264 av 3691 patienter) i placebogrupper vilket representerade en 68% reduktion i relativ risk (P <0,001). Denosumab reducerade även risken för icke-vertebral fraktur, 6,5% i denosumabgruppen jämfört med 8,0% i placebogrupper (hazard ratio, 0.80; 95% konfidensintervall [CI], 0,67 till 0,95, P = 0,01), se (**Tabell VI**). Denosumab minskade risken för höftfraktur, 0,7% i denosumab-gruppen, jämfört med 1,2% i placebogrupper (hazard ratio, 0.60; 95% CI, 0.37 till 0,97, P = 0,04). Efter 36 månader ökade BMD för denosumabgruppen med 9,2% (95% CI, 8,2-10,1) i ryggrad och 6,0% (95% CI, 5,2 till 6,7) i total höft jämfört med med placebo, (**Tabell VII**).

**Tabell VI:** Sammanfattning av frekvens vertebrala frakturer samt icke-vertebrala frakturer för placebo och 60 mg denosumab (21) under 3 års behandling.

	Placebo	60 mg denosumab	ARR	RRR	NNT
Vertebrala	0,072	0,023	0,05	0,68	20
Icke-vertebral	0,08	0,065	0,02	0,25	50

ARR=absolut riskreduktion, RRR=relativ riskreduktion, NNT="number needed to treat".

**Tabell VII:** Sammanfattning av förändringar i BMD i ländryggen & totalt höft vid användning av 60 mg denosumab jämfört med placebo (21).

	Denosumab (95% CI)	P-värden
ländryggen	9,2% (8,2 till 10,1 %)	<0.001
totalt höft	6,0% (5,2 till 6,7 %)	<0.001

## **Studie 5 - The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study.**

Papapoulos et al., 2014 (22)

### **Syfte**

Syftet med denna förlängningsstudie var att utvärdera säkerheten och toleransen för denosumab. Sekundära målsättningar var att utvärdera effekterna på benomsättningsmarkörer och BMD samt förekomsten av nya vertebrala och icke-vertebrala frakturer.

### **Metod**

I denna studie undersöks två grupper av postmenopausala kvinnor med osteoporos. Den första gruppen är cross-over-gruppen som hade behandlats med placebobehandling i 3 år och sedan fortsatte med denosumab i 5 år. Den andra gruppen är den långsiktiga gruppen som också hade behandlats i 3 år med denosumab innan denna studien började och som sedan fortsatte behandling i 5 år till med denosumab. Båda grupperna kommer från en studie som heter FREEDOM-studien (21) som pågick 3 år innan denna studien (22) började.

I den ursprungliga studien (FREEDOM) deltog 7868 kvinnor i åldrarna mellan 60-90 år, postmenopausala och med osteoporos. Kvinnorna hade en ryggrad eller total höft-BMD-T-poäng mindre än -2,5 vid endera platsen, men ej -4,0 eller lägre, när de anmälde sig till den ursprungliga studien (FREEDOM). Deltagarna randomiserades till att få placebo eller 60 mg denosumab subkutant var 6:e månad i 3 år. Alla deltagare instruerades att ta kalcium ( $\geq 1$  g) och D-vitamin ( $\geq 400$  IE) dagligen.

Alla 5979 kvinnor som avslutade FREEDOM-studien utan att avbryta tillförsel av denosumab/placebo kunde komma med i förlängningsstudien. Av dessa gick 4550 med i förlängningen där alla fick open-label 60 mg denosumab var 6:e månad med daglig kalcium- och vitamin D-tillskott. 2343 kvinnor som fått denosumab i 3 år i FREEDOM-studien fortsatte i förlängningsstudien och fick denosumab i ytterligare upp till 5 år. 2207 kvinnor som fått placebo i 3 år i FREEDOM-studien gick över till denosumab-behandling i förlängningsstudien (cross-over-gruppen).

### **Resultat**

Av de 4550 kvinnor som deltog i förlängningsstudien (2343 kvinnor i den långsiktiga gruppen och 2207 kvinnor i crossovergruppen), avslutade 66% av kvinnorna i varje grupp 5 års förlängning. Medelåldern vid start av FREEDOM-studien var 72 år, och 75 år vid start av förlängningsstudien. Den genomsnittliga åldern för de kvinnor som avslutade år 5 i förlängningen var 79 år. Eftersom de två grupperna (långsiktiga gruppen och crossovergruppen) exponerats för denosumab under olika lång tid beskrivs resultaten från varje grupp separat.

### Långsiktiga gruppen 8 år

Förändring av BMD från starten av FREEDOM-studien till slutet av förlängningsstudien, totalt upp till 8 års behandling, var ökning på 18,4% vid ländryggen, 8,3% vid total höft och 7,8% vid lårbenshalsen (alla  $p < 0,05$ ), se **Tabell VIII**.

**Tabell VIII:** Sammanfattning av förändring av BMD i ländrygg & totalt höft vid användning av 60 mg denosumab under upp till 8 år i långsiktiga gruppen (22).

	Denosumab	P-värden
ländryggen	18,4%	<0,05
totalt höft	8,3%	<0,05

Bland kvinnor i den långsiktiga gruppen hade 116 kvinnor (5,5%) minst en ny ryggradsfraktur vid förlängnings år 5. Incidensen för nya ryggradsfrakturer var fortsatt låg (1,5 % åren 4/5, 1,3 % 6 år och 1,3% under år 7/8 av denosumabbehandling).

Vid förlängningsår 5 hade 133 kvinnor (6,6%) en icke-vertebral fraktur, och den årliga incidensen var fortsatt låg (1,5% år 4, 1,2% år 5, 1,8% år 6, 1,6% år 7 och 0,7% år 8 av denosumabbehandling) se **Tabell IX**.

**Tabell IX:** Årlig incidens av vertebrala och icke-vertebrala frakturer under åren 1-3 och 4-8 för den långsiktiga gruppen. Värden inom parentes anger spridning.

Vertebrala frakturer	Placebo	Denosumab
År 1-3	2,8 (2,2 – 3,1)	0,9 (0,7-1,1)
År 4-8	-	1,4 (1,3-1,5)
Icke-vertebrala frakturer		
År 1-3	2,8 (2,5-3,1)	2,3 (2,1-2,6)
År 4-8	-	1,4 (0,7-1,8)

### Cross-over-gruppen 5 år:

BMD ökade under första året med denosumabbehandling, och fortsatte öka under mätningar under årens gång. Ländryggen, total höft- och lårbenshalsen fortsatte att öka signifikant vid varje tidpunkt som mättes jämfört med föregående tidpunkt under 5 års behandling. Den genomsnittliga procentuella förändringen i BMD från start av förlängningsstudien var 13,1% vid ländryggen, 6,2% vid total höft och 5,7% vid lårbenshalsen ( $P < 0,05$ ) se **Tabell X**. Dessa värden liknar de för förlängningsgruppen vid start av förlängningsstudien. Deras värden var 13,7% vid ländryggen, 7,0% vid den totala höften och 6,1% vid lårhalsen (alla  $p < 0,05$ ).

**Tabell X:** Sammanfattning av förändring av BMD i ländrygg & totalt höft vid användning av 60 mg denosumab under 5 år i cross-over-gruppen (22).

	Denosumab	P-värden
ländryggen	13,1%	<0,05
totalt höft	6,2%	<0,05

I Cross-over- gruppen hade 110 kvinnor (5,5%) minst en ny ryggradsfraktur under de första 5 åren av denosumabbehandling (årlig incidens 0,9% år 1/2, 1,6% år 3 och 1,8% under år 4/5 av denosumabbehandling). Det var 175 kvinnor (9,2%) som hade minst en icke-vertebral fraktur under 5 år (årlig incidens 2,5% år 1, 2,0% år 2, 2,6% år 3, 1,2% år 4 och 1,4% år 5) se **Tabell XI**.

**Tabell XI:** Årlig incidens av vertebrala och icke-vertebrala frakturer under åren 1-3 och 4-8 för cross-over-gruppen. Värden inom parentes anger spridning (22).

Vertebrala frakturer	Placebo	Denosumab
År 1-3	2,8 (2,2 – 3,1)	-
År 4-8	-	1,4 (0,9-1,8)
Icke-vertebrala frakturer		
År 1-3	2,8 (2,5-3,1)	-
År 4-8	-	1,9 (1,2-2,6)

## DISKUSSION

Den svenska befolkningen blir allt äldre (23) och med en ökande ålder ökar risken för sjukdomar som osteoporos. Allt fler osteoporosfall kommer att medföra att fler personer i landet riskerar benbrott i framtiden. Varannan kvinna och var fjärde man kommer att drabbas av någon typ av frakturskada på grund av osteoporos (1). I de olika studier som studerats i detta examensarbetet, var det några kriterier som skulle uppfyllas. Första kriterier var att det skulle vara kvinnor som har menopaus. Det andra kriteriet var att kvinnorna skulle ha en genomsnittlig ålder över 51 år i studierna. Detta gör det mer troligt att kvinnorna haft menopaus ett par år, samt att deras bentäthet har minskat. Ett ytterligare kriterium var att kvinnorna skulle ha en bentätheten som var mer än 2,5 standardavvikelse under medelvärdet för vuxna individer. I Sverige används 10 mg alendronat, dock så är det sällan det används och istället används 70 mg veckotabletter. En förpackning med 12 stycken veckotabletter alendronat 70 mg kostar 105 kr och en spruta 60 mg denosumab som har effekt i 6 månader kostar 2158 kr. Den årliga kostnaden för att behandla med alendronat är 452 kr och den årliga kostnaden för denosumab är 4316 kr.

### Alendronatstudier

Studie 1 (15) visade att alendronat 10 mg per dag i tre år gav bättre ökning i BMD på hela kroppen samt ländryggen jämfört med placebo. Alendronat 10 mg dagligen gav en ökning av BMD i ländryggen på 8,8% samt en ökning av BMD för hela kroppen med 2,5%. Det var 994 postmenopausala kvinnor med osteoporos som deltog i studien (15) och det är en RCT studier de först två åren, medan det tredje året var en open label studie. Medelåldern på deltagarna var 64 år i placebogruppen och alendronatgrupperna, se **Tabell XII**.

**Tabell XII:** Medelålder på alla kvinnor i de olika studierna vid studiestart.

	Placebo medelålder	Alendronat medelålder	Denosumab medelålder
Studier 1 (alendronat)	64	64	
Studier 2 (alendronat)	63 (±6.2)	63 (±6.0)	
Studier 3 (alendronat)	73.7 (±5.9)	72.9 (±5.5)	
Studier 4 (denosumab)	72.3 (±5.2)		72.3 (±5.2)
Studier 5 (denosumab)	-		79.0 (±4.7)

Fördelarna med studien var att det fanns en statistiskt signifikant effekt på BMD-förändring i ländrygg 8,8% och total kropp 2,5% efter 3 år, jämfört med placebo. Förekomst av vertebrala frakturer samt icke-vertebrala frakturer hade minskat jämfört med placebo, se **Tabell II**. Studie 1 (15) har en uppföljningsstudie som är studie 2 (19). Studiens begränsningar var att de 994 kvinnor som deltog i studien, var mellan 45 till 80 år gamla och postmenopausala. Det är ett väldigt stort intervall mellan kvinnor som var 45 år och 80 år. En annan sak var att, när större grupper ska medicineras i flera år och varje dag, så händer det att patienter glömmer att ta sina mediciner. Det finns olika anledningar varför en patient skulle missa att ta sitt läkemedel och

det är viktigt att ta hänsyn till att denna studie pågick under tre års tid. Studien var sponsrad av Merck Research Laboratories, som är ett företag som säljer alendronat (Fosamax®).

Studie 2 (19) är en fortsättning av studie 1 (15) och är en RCT-studie, dock av de 994 deltagarna som deltog i studie 1 vid studiestart genomförde endast 247 kvinnor alla tre förlängningar av studie 2. Intressant i studie 2 var att tillväxten i BMD som skedde var statistiskt signifikant jämfört med placebogruppen i ländrygg, höft och hela kroppen. Tillväxten från åren 0-10 för BMD i ländryggen var 13,7 %, höften 6,7% och hela kroppen 2,9%. Det finns dock en stor nackdel med denna studie och det är att gruppen som hade fått 20 mg i två år under studie 1 och sedan fått 5 mg under 1 års tid/dagligen blev den nya placebogruppen i studie 2. Detta skapar en felkälla i studiens placebogrupp. Alendronat kan lagras i kroppen flera år och ända upp till 10 år efter alendronat har tagits (24). Placebo-gruppen var därför inte helt och hållet en placebogrupp utan de hade fortfarande en viss mängd alendronat i kroppen, även om de inte hade tagit något alendronat under studiens tre förlängningar. Studien ger dock kunskap om vad som händer när man avbryter behandling jämfört med om man fortsätter att behandla med alendronat efter 5 år. Förekomst av vertebrala frakturer samt icke-vertebrala fraktur under åren 6 till 10 visade inga statistiskt signifikanta skillnader jämfört med placebogruppen. Studien var sponsrad av Merck Research Laboratories, som är ett företag som säljer alendronat (Fosamax®).

I studie 3 (20) deltog 1099 kvinnor och studien var en RCT studie. Alla kvinnorna hade fått alendronat under 5 års tid och studien var intresserad av att se vad som händer med kvinnor som avbryter alendronatbehandling efter 5 år, samt jämföra med kvinnor som fortsätter att ta alendronat. För kvinnorna som avbröt alendronat efter 5 års behandling minskade BMD med 3,74 % i ländryggen, 2,36 % i hela höften och 1,28% i hela kroppen jämfört med kvinnorna som fortsatte med alendronatbehandling. För frakturer var det inga signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna varken för alla frakturer eller för icke-vertebrala frakturer. Det fanns dock en statistiskt signifikant lägre risk för kliniska vertebralfrakturer hos alendronatbehandlade (5,3% med placebo vs 2,4% med alendronat, RR, 0,45, 95% CI, 0,24-0,85). Det vill säga om kvinnorna fortsätter att ta alendronat så minskar risken för kliniska vertebralfrakturer. Det kan vara värt att fortsätta att ta alendronat för att minska kliniska vertebralfrakturer, även om det finns bieffekter som kan vara obekväma, vanliga exempel är buksmärta, sura uppstötningar, illamående och muskuloskeletal smärta. Dock att fortsätta använda alendronat efter 5 års behandling ger inte samma effekt som under de första tre till fem åren. Studie 1 (15) visade att alendronat 10 mg ger en ökning av BMD i ländryggen på 8,8% samt en ökning av BMD i hela kroppen med 2,5% de första tre åren. Studie 2 (19) visade mellan åren 6-10 att alendronat ger en ökning av BMD i ländryggen på 3,7% jämfört med placebo 0,3% och för hela kroppen en ökning av BMD på 0,4% jämfört med placebo -0,6%. Studien var sponsrad av Merck & Co som är Merck Research Laboratories, som är ett företag som säljer alendronat (Fosamax®).

Kvinnor som fick alendronat under åren 5-10 (5- och 10 mg grupper i kombination) bevarade bentätheten vid höften jämfört med placebo (medelskillnad, 2,36%, 95% CI, 1,81% -2,90%;  $P = 0.001$ ). Kvinnor som behandlades med alendronat hade en genomsnittlig total BMD nedgång på  $1,02\% \pm 0,18 SE$  jämfört med  $3,38\% \pm 0,22 SE$  i placebogruppen. För lårben och trochanter BMD fanns genomsnittliga skillnader på 1,94% (95% CI, 1,20% -2,68%) och 3,17% (95% CI, 2,49% -3,84%) respektive ( $P < 0.001$  för båda).

## Denosumabstudier

I studie 4 (21) var det 7868 som deltog och 6478 kvinnor som slutförde studien 36 månader. Under 36 månaders behandling med denosumab ökade BMD i ländryggen med 9,2% och i total höft med 6% jämfört med placebo. Risken för vertebrala och icke-vertebrala frakturer minskade och var lite bättre än för alendronatgruppen från studie 1 (15). Alendronat gav en ökning av BMD i ländryggen på 8,8% efter tre år och denosumab gav en liknande ökning av BMD på 9,2% i ländryggen. Eftersom dagens samhälle är ett socioekonomiskt samhälle kan detta vara intressant att studera vidare, om det kanske skulle löna sig att använda alendronat de första tre åren eftersom effekten på BMD inte skiljer sig så drastiskt mellan alendronat och denosumab. Studien var sponsrad av Amgen som är ett företag som tillverkar läkemedlet denosumab.

Studie 5 (22) var en uppföljning av studie 4 (21). I studie 5 deltog 4550 kvinnor dock var det endast 66% av kvinnorna som genomförde den 5 åriga förlängningen. Studien delas upp i två olika grupper, den långsiktiga gruppen som behandlades med denosumab i totalt 8 år och cross-over-gruppen som behandlades med denosumab i 5 år. Studien visar att denosumab fortsätter att ge ökad BMD i ländrygg och total höft under 8 års behandling. Efter 8 år hade BMD ökat 18,4 % i ländryggen och 8,3 % i total höft. För cross-over-gruppen som behandlats med denosumab i 5 år ökade BMD med 13,1% i ländryggen och 6,2% i total höft. Både icke-vertebrala och vertebrala frakturer minskade i båda grupperna. Studiens begränsning var att det inte fanns någon placebogrupp under hela studien. Studien var sponsrad av Amgen som är ett företag som tillverkar läkemedlet denosumab.

### Jämförelse mellan alendronat och denosumab

Vid användning av alendronat under de första 3 åren jämfört med denosumab visar det sig att tillväxten på BMD i ländryggen är nästan densamma. I studie 1 (15) fann man att alendronat ökade BMD med 8,8% efter tre år i ländryggen och denosumab i studie 4 (21) ökade BMD med 9,2% i ländryggen. I dagens samhälle pratas det mycket hur vården kan dra ner på kostnader för landstingen och att behandla en patient med alendronat är betydligt billigare än att behandla med denosumab. NNT-talen för att förebygga frakturer liknade också varandra, för vertebrala frakturer  $NNT = 33$  och för icke-vertebrala  $NNT = 45$  med alendronatbehandling. För denosumab var  $NNT = 20$  för vertebrala frakturer och för icke-vertebrala frakturer var  $NNT = 50$ . Dock efter tre till fem års användning av alendronat börjar det att tappa sin effekt på BMD även om studierna 2 (19) och 3 (20) visar att fortsatt alendronatbehandling signifikant minskar risken för kliniska vertebralfrakturer. Om patienten i stället behandlas med denosumab visar studie 5 (22) att det fortsatt ökar BMD i ländryggen och hela höften under upp till 8 års användning. Detta observerades för denosumabbehandling av patienter med en medelålder på 79 år jämfört med alendronatstudiens patienter där medelålder var 63 år. Alendronatbehandling under 10 år visades i studie 2 (19) öka BMD i ländryggen med 13,7%, medan denosumabbehandling i studie 5 (22) ökade BMD i ländryggen med 18,4% efter 8 år (**Tabell XIII**). Överlag så verkade denosumab vara ett bättre läkemedel mot osteoporos hos kvinnor i menopaus efter 8 års användning.

Det skulle vara intressant om det gjordes en studie där patienter använder alendronat de första tre åren och sedan byter till denosumab under två år för att se tillväxten på BMD. Det skulle inte kosta samhället lika mycket om patienter behandlas med alendronat och sedan byter till denosumab.



**Tabell XIII:** BMD tillväxt vid alendronatbehandling och denosumabbehandling efter 3 års och efter 8-10 års användning.

BMD ländrygg	Ålder vid studiestart	3 år jämfört med placebo	8-10 år jämfört med studiestart
Alendronat	64	8,8 % $\pm 0,4$ SE	13,7 % (95% CI 12,0-15,5) 10år
Denosumab	72	9,2 % (95% CI 8,2-10,1)	18,4% 8år

## SLUTSATS

Alendronat är ett bra val som läkemedel under de första tre till fem åren. Denosumab är dock ett bättre alternativ som visats ge en fortsatt ökning av BMD under upp till 8 års användning. Problemet är att denosumab är dyrt att ge till alla som har osteroporos. Förhoppningsvis blir biologiska läkemedel billigare i framtiden, så att fler människor kan behandlas med denosumab.

## REFERENSER

1. Salminen H, Tørring, O. & Ljunggren, Ö. Osteoporos och frakturprevention. [https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/osteoporos\\_och\\_frakturprevention.html](https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/osteoporos_och_frakturprevention.html): Läkemedelsverket; 2015-08-27 [cited 2018 23/4].
2. Tuominen P, Waern, E., & Toverud E. *Benskorhet - osteoporos*. <https://www.1177.se/Kalmar-lan/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Benskorhet/> 2017-05-16. [cited 2018 23/4].
3. Lorentzon M, Kindmark A. [National guidelines will prevent fractures]. *Lakartidningen*. 2016;113. Epub 2016/11/09. Nationella riktlinjer ska forebygga frakturer.
4. Socialstyrelsen. Screening av osteoporos. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforrorelseorganenssjukdomar/omriktlinjerna/scree ningavosteoporos>: Socialstyrelsen; [cited 2018 3/8].
5. Sand O, Toverud KC. *Människokroppen : fysiologi och anatomi*. 2. uppl. [översättning: Inger Bolinder-Palmér ...]. ed. Stockholm: Stockholm : Liber; 2007.
6. Rang HP, Dale MM, Ritter J, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's pharmacology*. 8th ed.. ed. London: London : Churchill Livingstone; 2016.
7. Lindström E, Norlén P. *Farmakologi*. 3. uppl.. ed. Stockholm: Stockholm : Liber; 2014.
8. Simonsen T. *Illustrerad farmakologi*. 2. Sjukdomar och behandling. 4. [uppdaterade] utg.. ed. Hasselström J, editor. Stockholm: Stockholm : Natur & kultur; 2016.
9. Sääf M, Alton V, Statens beredning för medicinsk u. *Osteoporos - prevention, diagnostik och behandling : en systematisk litteraturöversikt*. Vol. 1. Stockholm: Stockholm : Statens beredning för medicinsk utvärdering SBU; 2003.
10. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(11):898-907. Epub 2017/07/12.
11. FASS. Alendronat Teva Veckotablett 70 mg tabletter. <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20050805000013>: FASS; 2016-10-14.
12. Janusinfo. Osteoporos. <http://www.janusinfo.se/Om-oss1/Informationsmaterial/Klok-lakemedelsbehandling-av-de-mest-sjuka-aldre/Osteoporos/#icke-farmakologiskbehandling>: Janusinfo; 2018-03-06 [cited 2018 17/08].
13. FASS. Prolia. <https://www.fass.se/LIF/product?nplld=20090114000052&userType=006-2018> [cited 2018 17/08].
14. Tørring O. [Denosumab efficient against osteoporosis. A biological drug gives new possibilities to treat a public disease]. *Lakartidningen*. 2010;107(9):574-5. Epub 2010/04/15. Denosumab effektivt mot benskorhet. Biologiskt lakemedel ger nya möjligheter behandla folksjukdom.
15. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(22):1437-43. Epub 1995/11/30.
16. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC, 2nd. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med*. 1996;101(5):488-501. Epub 1996/11/01.
17. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuchaisnes CN, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1996;18(2):141-50. Epub 1996/02/01.
18. Chesnut CH, 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med*. 1995;99(2):144-52. Epub 1995/08/01.
19. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1189-99. Epub 2004/03/19.

20. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *Jama*. 2006;296(24):2927-38. Epub 2006/12/28.
21. 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(8):756-65. Epub 2009/08/13.
22. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015;26(12):2773-83. Epub 2015/07/24.
23. SCB. Sveriges framtida befolkning 2018–2070. <https://www.scb.se/hitta-statistik/sverige-i-siffror/manniskorna-i-sverige/framtidens-befolkning/#35a727af-b1ce-4d8a-8118-6f3177c4e5f5>: SCB; 2018-04-26 [cited 2018 7/9].
24. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int*. 1993;3 Suppl 3:S13-6. Epub 1993/01/01.



# Linneuniversitetet

391 82 Kalmar

Tel 0480-446200

[info@lnu.se](mailto:info@lnu.se)

Lnu.se