

Finns det ökad risk för atypiska lårbensfrakturer vid långtidsbehandling med bisfosfonater



Deyana Dobрева-Velikova, ST-läkare
Närhälsan Dals-Ed vårdcentral

Rapport 2017:05

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2017:05

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project//225841>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
Närhälsan FoU primärvård
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Ninni Sernert, Professor, Forskningsledare/Professor
Arbetsplats FoU-enheten, NU-sjukvården

Sammanfattning

Introduktion. Bisfosfonater (BP) är den första linjens behandling för osteoporos. Även om det finns starka bevis för att bisfosfonater förhindrar osteoporotiska frakturer, så finns det farhågor om att dessa läkemedel kan vara förknippade med sällsynta men allvarliga biverkningar som atypiska lårbensfrakturer (AFF). **Syfte.** Denna litteraturstudie syftar till att svara på frågan om det finns ökad förekomst av AFF vid långtidsbehandling med BP. **Metod.** Genomgång av litteratur i PubMed och artiklar som är relevanta för atypiska lårbens frakturer efter bisfosfonatbehandling. **Resultat.** Motstridiga resultat har rapporterats i de studier som är inkluderade. Flera men inte alla studier tyder på en ökad risk för AFF vid långtids bisfosfonatbehandling (5 år eller mer). Även om långvarig exponering för BP kan öka risken för AFF till det dubbla, är antalet av sådana frakturer lågt (uppskattningsvis 1 per 1000 per år). **Slutsats.** Det finns otillräckliga bevis om att långsiktigt BP-behandling är den enda orsaken för AFF och därför finns behov av ytterligare studier för att klargöra denna fråga. I praktiken är det viktigt att utvärdera regelbunden och individuell indikation för långtids BP-behandling utifrån en nytta/risk perspektiv.

Nyckelord –

långtids bisfosfonatbehandling, atypiska frakturer.

Introduktion

Bisfosfonater (BP) är den helt dominerande läkemedelsgruppen för behandling av osteoporos. Det finns väldokumenterade bevis från placebokontrollerade studier som bekräftar att dessa mediciner har effekt på att förebygga benförlust och att minska risken för typiska osteoporotiska frakturer, särskilt i höften och i ryggkotorna (1). Under årens lopp har dessa läkemedel blivit första linjens behandling för osteoporos. För närvarande utgör BP 80% av alla mediciner som förskrivs för osteoporos (2). Exempel på godkända BP i Sverige är alendronatsyra, zoledronsyra och risedronsyra.

Bisfosfonater lagras in i skelettet, och har kvarstående effekt även efter avslutad behandling och det är därmed möjligt att sätta ut behandlingen och ändå ha ett fortsatt skydd mot frakturer. Detta är unikt för bisfosfonaterna till skillnad från t ex östrogen, denosumab och teriparatid, där bentätheten minskar vid utsättning.

Syftet med långsiktbehandling med dessa läkemedel är att förhindra osteoporotiska frakturer. Det finns tre stora studier där behandlingstiden med BP varierade från 6 till 10 år. Långtids BP-behandling definieras på olika sätt i de olika studierna från mer än 1 till mer än 5 års behandling. I de flesta studier handlar det om mer än 5 års alendronatanvändning.

Även om bisfosfonaterna tolererades väl och säkert under stora kliniska prövningar och har bevisad effekt på att minska andelen osteoporotiska frakturer så är behandlingen med dessa läkemedel inte utan biverkningar. Flera sällsynta och potentiellt allvarliga biverkningar har rapporterats. En av de mest oroväckande komplikationerna är atypiska lårbensfrakturer (AFFS).

Som typiska lårbensfrakturer definieras proximala lårbensfrakturer (höft) på grund av osteoporos. De har inga varningssymptom, är ensidiga (oftast efter fall), har en spetsig vinkel och med flera fragment. Som atypiska definieras frakturer som uppstår i subtrokantära region av lårbensskafte, ofta föregås av veckor/ månader av prodromala smärtor i låret eller ljumsken, kräver lite eller inget trauma och i många fall är de bilaterala. De är ofta tvärgående eller med sned vinkel, börjar som en lokal periosteal reaktion av laterala cortex. Kortikalt ben är ovanligt tjock och läkning ofta försenad. År 2013 producerade American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) en definition för AFF. Definitionen består av 5 stora kriterier och mindre kriterier. För att klassificera en fraktur som atypisk krävs minst 4 av de 5 stora kriterier. De mindre kriterierna är inte obligatoriska (5, Bilaga 1).

Till skillnad från andra komplikationer i samband med BP-användning, finns det en ovanlig relation mellan förekomsten av AFF och användning av denna läkemedelklass. Det är fortfarande oklart hur ett läkemedel som förhindrar sprickor kan vara orsaken till fraktur. Mekanismen för utveckling av AFF är

okänd. Vissa studier tyder på att bisfosfonater kan påverka negativt benremodellering och leda till ökad mikroskada. Enligt en teorin, kan bisfosfonat förändra de biomekaniska egenskaperna hos benmatris via sin effekt på ben kollagen och benmineralisering. Det resulterar i spröda och styva ben som kan få fraktur med lite trauma. Minskad benremodellering, tillsammans med den antiangiogena effekten av bisfosfonater kan ytterligare försämra läkningen av stressfrakturer (3).

Cirka 10 år efter den första kliniska prövningen med alendronat 1995, rapporterades om allvarliga komplikationer som AFF, potentiellt relaterade till de kumulativa doser av sådana läkemedel. Oron för AFF vid BP-behandling har uppstått från flera fallrapporter som har beskrivit patienter med subtrokantära frakturer som har behandlats med BP, särskilt långtidsbehandling med alendronat. Sambandet mellan långtids bisfosfonat användning och ovanliga diafysära frakturer beskrevs först av Odvina 2005 som rapporterade nio patienter med osteoporos som hade behandlats med alendronat under 3-8 år och hade fått atraumatiska frakturer vid vanliga dagliga aktiviteter (4). Efter dessa fallrapporter har frågan om relationen mellan BP -behandling och förekomsten av AFF blivit mycket aktuellt och många studier har undersökt sambandet mellan AFF och långsiktig användning av bisfosfonater. Det finns studier som inte finner ökad risk för AFF vid långtids BP-användning (6, 7, 8), men det finns också sådana rapporter, i vilka sambandet mellan BP och AFFS har blivit mer övertygande (9, 10, 11). Alla dessa motstridiga resultaten har lett till fortsatt oro bland behandlade läkare och patienter, vilket har resulterat i en total minskning av recept på bisfosfonater för behandling av osteoporos i allmänhet (5).

Denna litteraturstudier syftar till att svara på frågan om det finns en ökad risk för atypiska lårbensfrakturer vid långtids bisfosfonatbehandling. Eftersom frågan gäller effekt av långtids behandling har den fokus på alendronat användning.

Syfte

Finns det bevis för en ökad frekvens av AFF vid långtidsbehandling med BP?

Metod

Sökning av litteratur i PubMed med hjälp av sökord (långtids bisfosfonatbehandling, atypiska frakturer) och artiklar som är relevanta för atypiska lårbens frakturer efter bisfosnatbehandling har studerats. Med hjälp av sökordet "long term bisphosphonate /review, free full text, humans/" resulterade i 86 artiklar. Vid sökning med "atypical fracture" som nyckelord hittades 38 artiklar. Kombinerade sökning "long term bisphosphonate AND atypical

fracture" resulterade i 14 artiklar. Vid utökad sökning i referenserna blev ytterligare 5 artiklar relevanta för frågan.

Nyckelord-long term bisphosphonate, atypical fracture

Resultat

Litteratursökningen i PubMed resulterade i totalt antal 19 artiklar. Efter granskning (genomgång av resultaten och slutsatserna) exkluderades 12 artiklar.

Sammanfattningsvis inkluderar rapporten 7 artiklar.

Det finns flera studier som inte har hittat ökad förekomst av AFF vid långtids BP-behandling. En stor dansk observationsstudie som har granskat förekomsten av subtrokantära/diafysära frakturer hos långtids BP-användare har inte visat något ökad risk för dessa frakturer vid långtidsbehandling med BP (7). Subtrokantära / diafysära frakturer var lika vanligt bland alendronat-behandlade och i obehandlade kontrollpatienter. Subtrokantära och diafysära frakturer har inträffats vid en incidens av 31 per 10 000 patient/år hos kvinnor som har tagit alendronat och 13 per 10 000 patient/år hos obehandlade kvinnor. Motsvarande för män var 31 och sex per 10 000 patient/år. Risken för subtrokantära / diafysära frakturer var likartad hos patienter som fått nio år behandling och patienter som hade avbrutit behandlingen efter 3 månader. På samma sätt har Black och kollegor undersökt förekomsten av AFF i 3 stora studier (FIT, FLEX, HORIZON-PET) och har dragit slutsatsen att det fanns ingen signifikant ökning av risken för fraktur på subtrokantära eller diafysära lårben i samband med BP-användning (6). Av totalt 284 frakturer, var 12 klassificerade som frakturer i subtrokantära och diafysära lårben som inträffade på 10 kvinnor (baserat på radiografisk rapport). Black och kollegor uppskattade att BP-behandlingen skulle resultera i en årstakt på 2,3 AFF per 10 000 patient/år. Även bland kvinnor med upp till 10 års BP-exponering varierade risken för AFF från en till sex fall per 10,000 patient/år.

Enligt Rizzoli som har granskat sambandet mellan AFF och långtids BP-användning i flera fallrapporter, i stora studier och retrospektiva analyser uppskattas antalet AFF i samband med bisfosfonater till en per 1000 per år. Långtids BP-användning kan associeras med AFF men det är fortfarande en hypotes som behöver studeras ytterligare. Det finns otillräckliga bevis för att långtids bisfosfonat användning är den enda orsaken till atypiska frakturer (8). Wang har också undersökt förekomsten av AFF vid BP-behandlade patienter och rapporterar att frekvensen av dessa frakturer inte längre ökar och det är möjligen relaterat till minskad förskrivning av bisfosfonater(12).

Tre andra studier har visat en ökad risk för AFF i samband med BP-användning. I sin studie har Schilcher hittat ett starkt tidsberoende mellan bisfosfonat användning och atypiska frakturer. Risken har ökats stadigt med längre

behandlingstid och har minskat snabbt efter avslutad behandling. Den relativa risken efter 4 år eller mer BP-användning nådde 126,0 , med en motsvarande årlig absolut risk för 11 frakturer per 10 000 patient/år. Risken minskade med 70% per år efter avslutad behandling. Kvinnorna har visat en högre risk för AFF än män (9). Meier och kollegor har också dragit slutsatsen att AFF är förknippade med BP-användning och att långtidsbehandlingen resulterar i förstärkt risk. Förekomsten av AFF ökar under en 12-årsperiod , men det absoluta antalet sådana frakturer är mycket liten. I den studie som inkluderar 477 patienter hittade arbetsgruppen 39 patienter med AFF (använda ASBMR kriterier) och resterande 438 hade klassiska frakturer. BP-användning associerades med en minskning av risken för klassiska frakturer med 47%. Trettiotvå av de 39 patienter med atypisk fraktur hade behandlats med bisfosfonat jämfört med 28 i den klassiska frakturer gruppen. 28,2% av AFF var bilaterala. Incidensen av atypiska frakturer var låg (32 fall per miljon person/år) och har ökat vid långtids exponering för BP med 10,7% per år i genomsnitt. Incidensen av atypiska frakturer var 35,1 vid BP-behandling mindre än 2 år, 46,9 vid 2 till 5 års behandlingstid, 117,1 för 5 till 9 år och 175,7 för mer än 9 år jämfört med icke-användning (10). Gedmintas och kollegor har utfört en systematisk genomgång och meta-analys som inkluderar 11 studier och resultatet av denna analys överstämmer med ovanstående studier som visar en ökad risk för subtrokantära och lårbensskäftet frakturer vid långtids BP-användning (11).

Diskussion

Oron för AFF vid BP-behandling har uppstått från flera fallrapporter som har beskrivit patienter med subtrokantära frakturer som har behandlats med BP, särskilt långtidsbehandling med alendronat. Efter dessa rapporter har sambandet mellan bisfosfonat användning och subtrokantära eller diafysära frakturer undersökts i flera kontrollerade epidemiologiska studier och något motstridiga resultat har rapporterats.

Den ökande oron för dessa sällsynta men allvarliga komplikationer som AFF i samband med långtids BP-exponering i kombination med den kända ihållande effekt som BP har även efter avslutad behandling (upp till 5 år) har lett till rekommendationen om läkemedelsuppehåll. Läkemedelsuppehållet är utformat för att minimera biverkningar och maximera fördelarna/nyttan av behandlingen, och är en metod som med framgång har tillämpats vid andra kroniska sjukdomstillstånd. Olika organisationer har gett vägledning om riskerna och nyttan av BP läkemedelsuppehåll hos individer som fått BP i 3-5 år. American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) riktlinje föreslår ett läkemedeluppehåll efter 4 till 5 år med BP behandling hos patienter med måttlig risk för frakturer, och efter 10 år för högriskpatienter. The National Osteoporosis Group (NOGG) i

Storbritannien har utvecklat en algoritm som rekommenderar att utvärdera indikationerna för BP-behandling efter 1,5-3 år läkemedelsuppehåll. I Sverige har Läkemedelverket och Socialstyrelsen rekommenderat behandlingsuppehåll efter 5 års behandling med bisfosfonat. Baserat på den dokumentation som för närvarande finns tillgänglig kan behandling med bisfosfonater upp till 5 år anses vara effektiv och säker. Inom denna tidsrymd är allvarliga biverkningar mycket ovanliga. Begränsade frakturdata vid bisfosfonatexponering upp till 10 år tycks visa att effekten avseende frakturreduktion håller i sig men ingen ytterligare fördel ses efter de första 3-4 årens behandling(13). Långtidseffekterna av bisfosfonater över 10 år på benvävnad är ofullständigt kända. Därför kommer den kliniska bedömningen fortfarande att spela en viktig roll när det gäller att ta hand om patienter med osteoporos. Efter ca 5 års behandling bör en ny värdering göras. Om patienten då har haft en gynnsam bentäthetsutveckling (inte förlorat benmassa) samt varit frakturefri, bör medlet utsättas. Efter utsatt behandling bör man ompröva behandlingen varje år utifrån BMD, frakturfrekvens och ny riskbedömning. Vid tecken till sjunkande bentäthet får en återinsättning övervägas. Om patienten har förlorat benmassa eller haft osteoporosrelaterad fraktur och bedöms som högriskpatient (har T-score lägre än $-2,5$) kan de ha nytta av fortsatt bisfosfonatbehandling eller terapibyte. Urvalet av patienter för behandlingsuppehåll bör vara individuellt.

Med allt flera bevis som pekar på ett samband mellan AFF och långtids BP-behandling (mer än 5 år) har FDA (Food and Drug Administration) fastställt att en varning om risken av AFFS bör läggas till på etiketterna för alla BP läkemedel godkända för att förebygga eller behandla osteoporos. Efter granskning i den tillgängliga databasen för den långsiktiga säkerheten och effekten av BP, har FDA rekommenderat att läkare bör ompröva indikationen för fortsatt BP terapi efter 3-5 år, men noterade att för högriskpatienter kan utsättningen av läkemedlet inte vara tillrådligt. För närvarande har alla FDA godkända BP för behandling av osteoporos bifogat informationen att "Den optimala användningstiden har inte fastställts. Alla patienter med BP behandling bör få behandlingen omprövat med jämna mellanrum" (1).

En arbetsgrupp vid Uppsala universitet har utvecklat och studerat en ny strategi som kan förhindra biverkningar av läkemedel mot osteoporos. Enligt forskarna kan den negativa påverkan på friskt skelett undvikas genom att läkemedlet binds till en bärandemolekyl. I sin bundna form blev läkemedlet mer selektivt mot celler som var aktiva i den pågående osteoporosen medan "friska" celler undveks.

De ovanstående studier som har granskats visar motstridiga resultat. Några av dem visar ingen ökad risk för AFF i samband med långtids BP-behandling, andra rapporterar att den ökade förekomsten av dessa frakturer är bara en hypotes, och några beskriver en ökad risk för AFF vid långtids BP-behandling. Skillnaden i resultat kan till stor del förklaras av skillnader i röntgen definitionen av atypiska frakturer och brist på statistisk styrka. Det finns otillräckliga bevis för att

långsiktig BP-behandling är den enda orsaken för AFF och därför finns behov av ytterligare studier för att på ett bättre sätt besvara denna fråga.

Konklusion/slutsats

1. Nyttan av BP behandlingen överväger risken för sällsynta komplikationer tidigt i behandlingen, men denna nytta är mindre klart för långsiktiga användare.

2. Även om långvarig exponering för BP (mer än 5 år) kan öka risken för subtrokantära lårben frakturer med det dubbla, är antalet AFF i samband med bisfosfonater litet . Trots detta bör den sällsynta men allvarliga komplikationer beaktas vid fortsatt BP-behandling efter 5 år.

3. I praktiken är det viktigt att omvärdera indikationerna för BP behandling regelbundet och individuellt utifrån ett nytta/risk perspektiv.

Referenser

1. Adler R.A, El-Hajj Fuleihan G , Bauer D.C, Camacho P.M, Clarke B.L, Clines G.A, Compston J.E, Drake M.T, Edwards B.J, Favus .J, Greenspan S.L, McKinney R. Jr, Pignolo R.J, Sellmeyer D.E. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan; 31 (1): 16-35. doi: 10.1002 / jbmr.2708.
2. Zhang J., PhD,^a Kenneth G. Saag, MD, MSc,^b and Jeffrey R. Curtis. Long-term Safety Concerns of Antiresorptive Therapy. MD, MS, MPHc. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 Aug; 37(3): 387–vi. doi: 10.1016/j.rdc.2011.08.001
3. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998. Epub 2013 Oct 1.
4. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1294–301. [PubMed]
5. Pazianas M ¹, Kim SM , Yuen T , Sun L , Epstein S , Zaidi M . Questioning the association between bisphosphonates and atypical femoral fractures. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Jan;1335:1-9. doi: 10.1111/nyas.12551. Epub 2014 Oct 7.
6. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* 2010;362 (19):1761–71. [PubMed]
7. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95 (12):5258–65. [PMC free article] [PubMed]
8. Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, Kanis JA, Napoli N, Papapoulos S, Reginster JY, Cooper C. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):373-90. doi: 10.1007/s00198-010-1453-5. Epub 2010 Nov 18. [PMC gratis artikel] [PubMed]
9. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *N Engl J Med.* 2014;371(10):974–976. [PubMed]
10. Meier RPH, Perneger TV, Stern R, Rizzoli R, Peter RE. Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med.* 2012 25 juni; 172 (12): 930-936.doi: 10.1001/archinternmed.2012.1796. [PubMed]

11. Gedmintas L 1, Solomon DH , Kim SC . Bisphosphonates and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2013 Aug; 28 (8): 1729-1737. doi: 10,1002 / jbmr.1893.
12. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res.* 2011;26:553–60. [PMC free article] [PubMed]
13. Ljunggren Ö, Salminen H, Törring O. Osteoporos och frakturprevention. Ramström H, Läkemedelsboken 2014. Läkemedelsverket; 2014. s 614-625

bild 1

Atypical femur fractures



Definition för AFF enligt American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) 2013

Definitionen består av 5 stora kriterier och mindre kriterier. För att klassificera en fraktur som atypisk krävs minst 4 av de 5 stora kriterier:

- (1) minimal eller ingen trauma
- (2) fraktur ursprung på den laterala cortex och är i stort sett tvärgående eller korta sneda,
- (3) fullständiga frakturer är associerad med en medial spik, medan ofullständig frakturer innebär bara sido cortex,
- (4) minimal eller ingen utsplittring, och
- (5) lokaliserad periostal eller endosteal kortikal förtjockning.

Mindre kriterier(ej nödvändiga) inkluderar

- (1) generaliserad ökad kortikal tjocklek av lårben,
- (2) prodormal smärta i ljumske eller låret,
- (3) bilaterala ofullständig eller fullständig fraktur, och
- (4) fördröjd frakturläkning.

Närhälsan

Närhälsan FoU primärvård, FoUU-centrum Fyrbodal,
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal