

Osteoporosebehandling kan pauseres efter individuel vurdering

Pia A. Eiken^{1,2} & Bo Abrahamsen^{3,4}

STATUSARTIKEL

- 1) Kardiologisk, Nefrologisk, Endokrinologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød
- 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- 3) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus
- 4) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2017;179:V05160327

Osteoporose er en folkesygdom, og ca. 90.000 danskere er p.t. i behandling for den. Ved de fleste kroniske sygdomme er behandlingen livslang, men for behandling af osteoporose med bisfosfonater er spørgsmålet inden for de seneste år gået i retning af, om man kan holde en behandlingspause. Dette skyldes, at bisfosfonater inkorporeres i det nydannede knoglevæv og kan forblive der i flere år med langsom frigivelse. Desuden er der bekymringer for sjældne bivirkninger som risiko for atypiske femurfrakturer og kæbenekrose.

Denne artikels formål er at beskrive behandlingsoplysningens effekt på ændringer i knoglemineralindholdet (*bone mineral density* (BMD)), frakturer og knoglemarkører (målt i blodet). Der tages udgangspunkt i prospektive, randomiserede studier, hvor postmenopausale kvinder eller mænd over 50 år har fået minimum et års behandling for osteoporose/osteopeni og er blevet fulgt i minimum et år efter behandlingsophør (**Tabel 1**).

BISFOSFONATER

Bisfosfonater hæmmer knogleremodelleringen, hvorved knogletabet nedsættes. De bindes med høj affinitet

til hydroxyapatit og akkumuleres i varierende grad i skelettet. Kraftigst binding har zoledronsyre (zol), herefter kommer alendronat (aln), risedronat (ris) og ibandronsyre (iban). Kapaciteten for bisfosfonater i skelettet er principielt uendelig. Det er estimeret, at op-hør med aln efter ti års behandling i en dosis på 10 mg dagligt følges af en frigivelse af aln fra knoglerne svarende til en daglig peroral dosis på 2,5 mg [26]. Vi identificerede 12 studier, hvor patienter er blevet fulgt efter ophør med bisfosfonatbehandling.

Alendronat

Efter seponering af længerevarende behandling med aln ser man bevarelse af BMD i columna [4, 5, 7], men tab i hoften [5, 7]. I det største aln-studie havde patienter, som fortsatte med behandling i op til ti år, signifikant færre kliniske vertebrale frakturer end dem, der fik behandling i fem år [7], men der var ingen forskel i nonvertebrale frakturer [7]. I en post hoc-analyse af sidstnævnte studie [27] betragtede man en subgruppe af kvinder, der ikke tidligere havde haft vertebrale frakturer, og hvis BMD-T-score i lårbenshalsen var < -2,5 efter fem års behandling. Her fandt man en signifikant yderligere risikoreduktion i nonvertebrale frakturer ved fortsat behandling. Dette var ikke tilfældet hos kvinder med en højere T-score.

Zoledronsyre

Efter tre års aktiv behandling med årlig intravenøst givet zol blev deltagerne randomiseret til enten yderligere tre års aktiv behandling eller placebo [9]. Det primære endepunkt var ændringer i BMD i lårbenshalsen. BMD i lårbenshalsen lå signifikant højere hos de patienter, der havde fået seks års behandling med zol, end hos dem, der havde fået tre års behandling med zol og efterfølgende tre års placebo, men forskellen var kun på 1%, og begge grupper lå fortsat signifikant over værdien ved *baseline*. I columna var forskellen 2% og ligeledes signifikant – begge grupper fortsatte dog med at stige i BMD-niveau. Der opstod signifikant færre morfometriske vertebrale frakturer i gruppen, der fik zol i seks år. De deltagere, der havde fået seks års behandling, blev randomiseret (i anden udvidelse af studiet) til yderligere tre års behandling eller placebo [10]. Det primære endepunkt var fortsat ændringer i BMD i lårbenshalsen.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tidligere blev osteoporose opfattet som en kronisk sygdom med behov for livsvarig behandling.
- ▶ I dag skal varighed af behandlingsophør individualiseres for den enkelte patient og baseres på risikofaktorer. Man kan overveje behandlingsophør efter nedenstående kriterier:

Alendronat efter fem år og zoledronsyre efter tre år, hvis patienten ikke har haft tidligere kliniske lavenergi-frakturer, og T-score i hoften er $\geq -2,5$. Undersøgelse i form af DXA-skanning anbefales første gang efter to år.
Risedronat og ibandronsyre: Pause anbefales ikke, da der kun findes begrænsede data til bestemmelse af den optimale varighed og fordele

versus risici ved behandlingspauser.

Denosumab, strontiumranelat og raloxifen medfører efter behandlingsophør et hurtigt indsættende knogletab, hvorfor ophør ikke anbefales. Teriparatid kan anvendes i op til to år, hvorefter der skal skiftes til længerevarende anti-resorptiv behandling.

- ▶ Måling af knoglemarkører har endnu ikke fundet sin plads i vurderingen af om der skal holdes behandlingspause. Pragmatisk kan behandlingen antages stadig at være virksom efter pausering, så længe markørerne befinder sig i normalområdet for yngre voksne.

Der var et fald på 0,5% i niårsgruppen og 1,3% i seksårsgruppen, men ingen signifikant forskel. Der var meget få frakturer og ingen forskel mellem grupperne [10]. En enkelt dosis zol (5 mg) givet til postmenopausale kvinder viste efter fem års observation 4,2% højere BMD i columna og 5,3% højere BMD i totalhoftene end placebo. Knoglemarkørerne C-terminalt telopeptid type I-kollagen og prokollagen type-I N-propeptid forblev reduceret til præmenopausale værdier [11].

Risedronat

Ophør med 5 mg ris dagligt førte til et signifikant knogletab i columna lumbalis [12, 13], men et år efter behandlingsophør lå niveauet hos behandlingsgruppen dog fortsat signifikant højere end niveauet hos placebo-gruppen. I det ene studie blev der fundet et signifikant fald i BMD i lårbenhalsen efter behandlingsophør [13]. Dog forblev risikoen for nye vertebrale frakturer på kort sigt reduceret med 46% i behandlingsgruppen i forhold til placebo-gruppen [13].

Ibandronsyre

I et lille, etårigt, fase II-studie, hvor man gav iban i et år i en dosis på 5 mg/dag (svarende til 150 mg/måned) til tidligt postmenopausale kvinder med osteopeni, viste ophør med behandlingen et signifikant knogletab i columna på 2%/år og et tab af alt det vundne i hoften. Der var ingen frakturdata [14].

DENOSUMAB

Denosumab (Dmab) er det første godkendte biologiske lægemiddel til behandling af osteoporose og gives i en dosis på 60 mg subkutan hvert halve år. Skeletal depotering finder ikke sted. Ophør med Dmab fører til et accelereret knogletab [22, 23]. Dette er formentlig et resultat af den kompensatoriske stigning i parathyroidhormon (PTH), som følger den reversible blokering af knogleresorptionen. Allerede i første år efter ophør med Dmab tabtes der således alt, hvad der var vundet i knoglemasse i de to foregående år i behandling [22, 23]. Andet år efter behandlingsophør stabiliserede knogletabet sig, og behandlingsgruppen vedblev med at have en højere BMD end gruppen, der fik placebo [22, 23]. Der blev dog ikke fundet sikkert øget frakturrisiko efter behandlingsophør i Dmab-studierne [22-24].

STRONTIUMRANELAT

Efter fire års behandling med 2 g strontiumranelat dagligt førte et års ophør i behandlingen til et knogletab i columna på 3,2%, i lårbenhalsen på 2,1% og i totalhoften på 2,5%. Der var ingen forskel i forekomsten af nye vertebrale frakturer mellem dem, der ophørte med strontiumranelatbehandling, og dem, der fortsatte i yderligere et år [25].



Osteoporosebehandling med alendronat og zoledronsyre kan pauseres efter individuel vurdering.

RALOXIFEN

I tre studier har man set på effekten af et års ophør med raloxifen (Rlx) [15-17]. Efter ophør med Rlx 60 mg pr. dag i et år forekom der et signifikant knogletab i både ryg og hofter [15-17].

TERIPARATID

Postmenopausale kvinder med osteoporose blev behandlet med teriparatid, rekombinant humant PTH 1-34, 20 mikrogram, 40 mikrogram eller placebo i 18 måneder og fulgt i 18 måneder efter ophør. Her blev de fulgt efter almindelig klinisk standard med vurdering af vertebrale frakturer [18] og nonvertebrale frakturer [19]. I perioden efter behandlingsophør, hvor i gennemsnit 47% påbegyndte anden osteoporosebehandling (primært bisfosfonat), fandt man en signifikant reduceret risiko for både vertebrale og nonvertebrale frakturer i de oprindelige teriparatidbehandlede grupper. De patienter, der ikke påbegyndte anden medicinsk behandling, tabte knoglemasse i både ryg [18] og hofter [19]. I et lignende studie med mænd med 30 måneders opfølgning efter teriparatidbehandlingen påbegyndte op til 29% anden osteoporosemedicinsk behandling, primært med bisfosfonat, og flest i den tidligere placebo-gruppe [20]. Man opgjorde rygfrakturerne 18 måneder efter ophør med behandling, og kun forekomsten af moderat til svære rygfrakturer var signifikant reduceret [20]. Ophør med teriparatid uden påbegyndelse af anden behandling førte til tab af BMD, og efter 30 måneders observation var knoglemassen ikke forskellig fra knoglemassen ved *baseline* [20]. Behandlingen kan gives i op til to år, og herefter vil patienterne behøve vedligeholdelsesbehandling med et antiresorptivt lægemiddel (bisfosfonat eller Dmab).

KNOGLEMARKØRER

Ændringerne i knoglemarkørerne efter ophør med osteoporosemedicin er vist i **Tabel 2**.

DISKUSSION

Det er vigtigt at være opmærksom på, at alle studier,

TABEL 1

Placebokontrollerede randomiserede studier, hvor der er opfølgning på patienter efter stop af aktiv behandling. Skemaet viser ændringer i knoglemineralindhold i ryg og hofter ved afslutningen af aktiv behandling samt i perioden efter stop af behandling. Endvidere er frakturer efter ophør med aktiv behandling angivet. Det er ikke alle behandlingsgrupper fra studierne, der er vist i tabellen, men kun dem, der er relevante for artiklen. Varighed af den aktive (randomiserede) behandling fremgår af kolonne 6 og 8. Varigheden af efterfølgende behandling (aktiv, placebo, ingen behandling) fremgår af kolonne 7 og 9. I enkelte studier er patienterne randomiseret til placebo efter aktiv behandling og før evt. ingen behandling. Se kolonne 10 for kommentarer til, hvorledes patienterne er fulgt efter endt randomisering.

| Reference | Behandling ^a | Patienter ved enten baseline af grundstudier (eller ved fortsættelse af studiet), n | Alder, år, middel ± SD | Andel frakturer i perioden efter ophør med aktiv behandling, % |
|---|---|---|--|--|
| <i>Stock et al, 1997 + Chesnut et al, 1995 [1, 2]</i> | T. aln 5 mg/d/ingen behandling | 32 | 62,9 ± 6,1 | - |
| | T. aln 10 mg/d ^c /ingen behandling | 30 | (poolet for aln-gruppen) | |
| | T. aln 20 mg/d/placebo/ingen behandling | 32 | | |
| | T. aln 40 mg/d/placebo/ingen behandling | 32 | | |
| | T. placebo, 2 år/ingen behandling | 31 | 63,6 ± 7,1 | |
| <i>Greenspan et al, 2002 [3]</i> | T. aln 10 mg/d ^c /placebo | (50) | 63 ± 8 | - |
| | T. CE 0,625 mg/d/placebo | (81) | 62 ± 8 | |
| | T. aln 10 mg/d ^c + t. CE 0,625 mg/d | (44) | 65 ± 7 | |
| | T. aln 10 mg/d ^c + CE 0,625 mg/d/placebo | (41) | 64 ± 8 | |
| | T. placebo | (28) | 64 ± 9 | |
| <i>Bagger et al, 2003 [4]</i> | T. aln 20 mg/d/placebo/ingen behandling | 10 | 54,6 ± 2,8 | - |
| | T. aln 2,5-10 ^c mg/d ^{ll} /ingen behandling | 15 | 54,6 ± 2,5 | |
| | T. aln 2,5-10 ^c mg/d ^{ll} /ingen behandling | 30 | 56,4 ± 2,3 | |
| | T. aln 2,5-10 ^c mg/d ^{ll} /ingen behandling | 63 | 55,2 ± 3,0 | |
| | T. placebo, 6 år/ingen behandling | 56 | 55,3 ± 3,1 | |
| <i>Bone et al, 2004 [5]</i> | T. aln 5 mg/d | (78) | 64 ± 7,2 | 5 ^{ix} |
| | T. aln 10 mg/d ^c | (86) | 63 ± 6,0 | 13,9 ^{ix} |
| | T. aln 20 mg/d/5 mg/d/placebo | (83) | 63 ± 6,2 | 6,6 ^{ix} |
| | T. placebo, 3 år/aktiv behandling | - | - | - |
| <i>Wasnich et al, 2004 [6]</i> | T. aln 5 mg/d | (90) | 53,4 ± 3,4 | - |
| | T. aln 5 mg/d/placebo | (86) | 53,5 ± 3,7 | |
| | T. aln 5 mg/d/placebo | (104) | 54,1 ± 3,7 | |
| | T. østrogen/progesteron, åbent/ingen behandling | (34) | 52,5 ± 3,4 | |
| | T. placebo | (150) | 53,7 ± 3,7 | |
| <i>Black et al, 2006 [7]</i> | T. aln ^{vi} 5 mg/d | (329) | 72,7 ± 5,7 | 2,4 ^{viii} |
| | T. aln ^{vi} 10 mg/d ^c | (333) | 72,9 ± 5,5 | 2,4 ^{viii} |
| | T. aln ^{vi} /placebo | (437) | 73,7 ± 5,9 | 5,3 ^{viii} |
| <i>Greenspan et al, 2008 [8]</i> | T. aln 70 mg/uge ^c + ADT ^{iv} | 25 | 71,9 ± 7,1 | - |
| | T. aln 70 mg/uge ^c + ADT ^{iv} /placebo | 26 | 70,0 ± 9,1 | |
| <i>Black et al, 2012 + Black et al, 2015 [9, 10]</i> | I.v. zol 5 mg/år ^c | (616) | 75,5 ± 4,9 | 3 ^{ix} ; 8,2 ^{xv} |
| I.v. zol 5 mg/år/placebo/år ^c | (617) | 75,5 ± 4,9 | 1,3 ^{xvi} ; 6,2 ^{ix} ; 7,6 ^{xv} | |
| I.v. placebo, kun første 3 år | - | - | 1,4 ^{xv} | |
| I.v. zol 5 mg/år ^c | (95) | 78,0 ± 4,71 | 4,4 ^{ix} ; 12,2 ^{xv} | |
| I.v. zol 5 mg/år/placebo/år ^c | (95) | 78,1 ± 4,85 | 7,2 ^{ix} ; 9,5 ^{xv} | |
| <i>Grey et al, 2012 [11]</i> | I.v. zol 5 mg givet 1 gang ^c | (20) | 62 ± 8 | Få frakturer |
| | I.v. placebo givet 1 gang | (21) | 67 ± 8 | |
| <i>Mortensen et al, 1998 [12]</i> | T. ris 5 mg/d ^c /ingen behandling | 37 | 52,1 ± 3,9 | Få frakturer: 0-1 i hver gruppe efter behandlingsophør |
| | T. ris 2,3 mg/d ^{ll} /ingen behandling | 38 | 51,3 ± 3,4 | |
| | T. placebo/ingen behandling | 36 | 51,2 ± 4,2 | |
| <i>Watts et al, 2008 [13]</i> | T. ris 5 mg/dc/ingen behandling | (398) | 72,0 ± 7,5 | 6,5 ^{vii} ; 4,8 ^{xv} |
| | T. placebo/ingen behandling | (361) | 71,6 ± 6,8 | 11,6 ^{vii} ; 5 ^{xv} |
| <i>Ravn et al, 1998 [14]</i> | T. iban 0,25 mg/d/ingen behandling | 141 (i alt) | 65 ± 5,3 | - |
| | T. iban 0,5 mg/dag/ingen behandling | | | |
| | T. iban 1 mg/d/ingen behandling | | | |
| | T. iban 2,5 mg/d/ingen behandling | | | |
| | T. iban 5 mg/dc/ingen behandling | | | |
| | T. placebo/ingen behandling | | | |
| <i>Neele et al, 2002 [15]</i> | T. Rlx 60 mg/d ^c /ingen behandling | 10 | 53,7 ± 3,8 | - |
| | T. Rlx 150 mg/d/ingen behandling | 12 | 54,1 ± 2,8 | |
| | T. placebo/ingen behandling | 8 | 55,6 ± 4,0 | |

FORTSÆTTES >>

 TABEL 1, FORTSAT

Placebokontrollerede randomiserede studier, hvor der er opfølgning på patienter efter stop af aktiv behandling. Skemaet viser ændringer i knoglemineralindhold i ryg og hofte ved afslutningen af aktiv behandling samt i perioden efter stop af behandling. Endvidere er frakturer efter ophør med aktiv behandling angivet. Det er ikke alle behandlingsgrupper fra studierne, der er vist i tabellen, men kun dem, der er relevante for artiklen. Varighed af den aktive (randomiserede) behandling fremgår af kolonne 6 og 8. Varigheden af efterfølgende behandling (aktiv, placebo, ingen behandling) fremgår af kolonne 7 og 9. I enkelte studier er patienterne randomiseret til placebo efter aktiv behandling og før evt. ingen behandling. Se kolonne 10 for kommentarer til, hvorledes patienterne er fulgt efter endt randomisering.

Varighed

| ændring i columna-BMD fra baseline til afslutning af aktiv randomiseret behandling, % ^b | ændring i columna-BMD efter ophør med randomiseret behandling, % | ændring i femurlårbens-hals-BMD (total hofte) fra baseline til afslutning af randomiseret behandling, % ^b | ændring i femurlårbens-hals-BMD (total hofte) efter ophør med behandling, % | Kommentar til behandling efter afslutning af oprindelig randomisering | |
|--|--|--|---|---|------------------------------------|
| 2 år: 7,3 | 1 år: -1,4 | 2 år: 3,6 | 1 år: (-0,3) | Fra 2 til 3 år fulgt uden behandling | |
| 2 år: 7,2 | -0,4: 1 år | 2 år: (5,3) | 1 år: (-0,7) | | |
| 1 år: 6,5 ⁱ | -1,2: 2 år | 1 år: (3,7) ⁱ | 2 år: (-0,8) | | |
| 1 år: 5 ⁱ | 0,8: 2 år | 1 år: (2,9) ⁱ | 2 år: (0,5) | | |
| 3 år: -2,5 | - | 3 år: (-2) ⁱ | - | | |
| 2 år: 7 ⁱ | 1 år: -0,7 ⁱ | 2 år: 3 ⁱ | 1 år: 0 ⁱ | Efter endt randomisering fortsatte patienterne i blindet behandling | |
| 2 år: 6 ⁱ | 1 år: -4,5 | 2 år: 3,8 ⁱ | 1 år: -2,8 ⁱ | | |
| 3 år: 11 ⁱ | - | 3 år: 6 ⁱ | - | | |
| 2 år: 9 ⁱ | 1 år: -0,5 ⁱ | 2 år: 4,5 ⁱ | 1 år: -0,7 ⁱ | | |
| 3 år: -0,5 ⁱ | - | 3 år: -1 ⁱ | - | | |
| 2 år: 9,6 | 7 år: -4 ⁱ | 2 år: (4,5) ⁱ | 7 år: (-4) ⁱ | 2 studier lagt sammen: det ene 3-årigt, det andet 6-årigt, derefter fulgt uden behandling | |
| 6 år: 4,4 | 3 år: 0,5 ⁱ | 6 år: (2,5) | 3 år: (-2,5) ⁱ | | |
| 4 år: 4 ⁱ | 5 år: -4 ⁱ | 4 år: (1,9) | 5 år: (-3) ⁱ | | |
| 2 år: 3,7 | 7 år: -4,2 ⁱ | 2 år: (1,7) | 7 år: (-3,7) ⁱ | | |
| 9 år: -4,5 | - | - | 9 år: (-4,5) ⁱ | | |
| 10 år: 9,3 | - | 10 år: 2,8 | - | 2 identiske studier poollet: åbent 4-5 år, alle får aktiv behandling, 5-10 år blindet | |
| 10 år: 13,7 | - | 10 år: 5,4 | - | | |
| 5 år: 9 ⁱ | 5 år: 0,3 | 5 år: 3,7 ⁱ | 5 år: -2,2 | | |
| - | - | - | - | | |
| 6 år: 3,4 | - | 6 år: (2,6) | - | Patienterne skifter fra aktiv behandling til placebo, men forbliver blindet | |
| 4 år: 4 | 2 år: -2,1 | 4 år: (3,2) | 2 år: (-1,9) | | |
| 2 år: 3,5 ⁱ | 4 år: -3,7 ⁱ | 2 år: (1,8) ⁱ | 4 år: (-1,5) | | |
| 4 år: 6,5 ⁱ | 2 år: -7,7 | 4 år: (4) ⁱ | 2 år: (-5,2) | | |
| 6 år: -3,2 | - | 6 år: (-2,3) | - | | |
| 10 år: 14,8 ⁱ | - | 10 år: 4,1 | 5 år: -1,5 | Fået alendronat i de første 5 år og derefter alle randomiseret | |
| 10 år: 15,4 ⁱ | - | 10 år: 4,8 | - | | |
| 5 år: 9,8 ⁱ | 5 år: 1,52 | 5 år: 4,0 | - | | |
| 2 år: 6,7 | - | 2 år: (1,5) | 1 år: (-0,5) ⁱ | Efter 1 års aktiv behandling er der rerandomiseret | |
| 1 år: 3,5 ⁱ | 1 år: -0,2 ⁱ | 1 år: (1,2) ⁱ | - | | |
| 6 år: 12,1 | - | 6 år: 4,5 | - | Patienterne i aktiv behandling randomiseret efter 3 års hhv. 6 års zol-behandling | |
| 3 år: 8,5 ⁱ | 3 år: 1,6 ⁱ | 3 år: 3,9 | 3 år: -0,80 | | |
| - | - | - | - | | |
| - | - | 9 år: 4,2 | - | | |
| - | - | 6 år: 5,2 ⁱ | 3 år: -1,3 | | |
| 1 år: 5 ⁱ | 4 år: 0 ⁱ | 1 år: (2,5) ⁱ | 4 år: (-1,5) ⁱ | Randomiseret studie med 2-årig blindet forlængelse | |
| 5 år: 1 ⁱ | - | 5 år: (-4,5) ⁱ | - | | |
| 2 år: 1,4 | 1 år: -3,7 | 2 år: 0,5 ⁱ | 1 år: -1 ⁱ | Fulgt uden aktiv behandling i 1 år | |
| 2 år: -1,6 | 1 år: -1,8 | 2 år: -0,5 ⁱ | 1 år: -1,5 ⁱ | | |
| 3 år: -5,6 | - | 3 år: -2,5 ⁱ | - | | |
| 3 år: 5,3 ⁱ | 1 år: -0,83 | 3 år: 1,9 ⁱ | 1 år: -1,5 ⁱ | Fulgt uden aktiv behandling i 1 år | |
| 4 år: 1,5 | - | 4 år: -2 ⁱ | - | | |
| 1 år: 1,5 ⁱ | 1 år: -1,7 ⁱ | 1 år: (0,5) ⁱ | 1 år: (-2,0) ⁱ | Fulgt uden aktiv behandling 1 år | |
| 1 år: 2,0 ⁱ | 1 år: -2,5 ⁱ | 1 år: (1,0) ⁱ | 1 år: (-0,5) ⁱ | | |
| 1 år: 4,7 ⁱ | 1 år: -2,7 ⁱ | 1 år: (2,0) ⁱ | 1 år: (-2,2) ⁱ | | |
| 1 år: 5,5 ⁱ | 1 år: -2,0 ⁱ | 1 år: (2,5) ⁱ | 1 år: (-2,5) ⁱ | | |
| 1 år: 4,8 ⁱ | 1 år: -2,3 ⁱ | 1 år: (2,5) ⁱ | 1 år: (-2,0) ⁱ | | |
| 2 år: 0 ⁱ | - | 2 år: (-1) ⁱ | - | | |
| 5 år: 3,6 | 1 år: -2,4 | 5 år: 0,2 | 1 år: -3,0 | | Fulgt uden aktiv behandling i 1 år |
| 5 år: 1,7 | 1 år: -2,6 | 5 år: -0,2 | 1 år: -1,9 | | |
| 6 år: -1,6 | - | 6 år: -2,0 | - | | |

FORTSÆTTES >>

TABEL 1, FORTSAT

Placebokontrollerede randomiserede studier, hvor der er opfølgning på patienter efter stop af aktiv behandling. Skemaet viser ændringer i knoglemineralindhold i ryg og hofter ved afslutningen af aktiv behandling samt i perioden efter stop af behandling. Endvidere er frakturer efter ophør med aktiv behandling angivet. Det er ikke alle behandlingsgrupper fra studierne, der er vist i tabellen, men kun dem, der er relevante for artiklen. Varighed af den aktive (randomiserede) behandling fremgår af kolonne 6 og 8. Varigheden af efterfølgende behandling (aktiv, placebo, ingen behandling) fremgår af kolonne 7 og 9. I enkelte studier er patienterne randomiseret til placebo efter aktiv behandling og før evt. ingen behandling. Se kolonne 10 for kommentarer til, hvorledes patienterne er fulgt efter endt randomisering.

| Reference | Behandling ^a | Patienter ved enten baseline af grundstudier (eller ved fortsættelse af studiet), n | Alder, år, middel ± SD | Andel frakturer i perioden efter ophør med aktiv behandling, % |
|---|--|---|------------------------|--|
| Siris et al, 2005 [16] | T. Rlx 60 mg/d ^c eller 120 mg/d ^b /ingen behandling | (259) | 66,7 ± 6,9 | - |
| | T. placebo/ingen behandling | (127) | 67,5 ± 7,0 | - |
| Naylor et al, 2010 [17] | T. Rlx 60 mg/d ^c | (20) | 64,0 | - |
| | T. Rlx 60 mg/d ^c /placebo | (20) | 63,8 | - |
| | Ingen behandling i 4 år, kontrol | (14) | 61,9 | - |
| Lindsay et al, 2004 + Prince et al, 2005 [18, 19] | S.c. teriparatid 20 µg/dc/ingen behandling/SKP | (436) | 69,1 ± 6,7 | 10,3 ^{vii,viii} |
| | S.c. teriparatid 40 µg/d/ingen behandling/SKP | (412) | 69,5 ± 6,8 | 9,4 ^{vii,viii} |
| | S.c. placebo/ingen behandling/SKP | (414) | 69,0 ± 6,8 | 16,4 ^{vii,viii} |
| Kaufman et al, 2005 [20] | S.c. teriparatid 20 µg/d ^c /ingen behandling/SKP | 355 (i alt) | 58,6 ± 12,9 | 8 ^{ix,x} |
| | S.c. teriparatid 40 µg/d/ingen behandling/SKP | | | 9 ^{ix,x} |
| | S.c. placebo/ingen behandling/SKP | | | 21,5 ^{i,ix,x} |
| Eastell et al, 2009 [21] | S.c. teriparatid 20 µg/d ^c | (304) | 69,2 ± 7,2 | 4,3 |
| | S.c. teriparatid 20 µg/d ^c , 1 år/Rlx 60 mg/d ^c , 1 år | (97) | 69,4 ± 7,0 | 2,1 |
| | S.c. teriparatid 20 µg/d ^c /ingen behandling | (102) | 69,1 ± 8,6 | 1 |
| Miller et al, 2008 [22] | S.c. Dmab 6-100 mg ⁱⁱⁱ /60 mg ^c /0,5 år | 231 | 62,8 | - ⁱⁱⁱ |
| | S.c. Dmab 30 mg/3 mdr. ^c /ingen behandling | 41 | 61,2 | |
| | S.c. Dmab 210 mg/0,5 år/ingen behandling | 47 | 60,5 | |
| | T. aln 70 mg/uge ^c , åbent/ingen behandling | 47 | 62,8 | |
| | S.c. placebo/ingen behandling | 46 | 63,7 | |
| Bone et al, 2011 [23] | S.c. Dmab 60 mg/0,5 år ^c /ingen behandling | (128) | 59,4 | 3 ^{xiv} |
| | Placebo/ingen behandling | (128) | 58,9 | 3 ^{xiv} |
| Brown et al, 2013 [24] | S.c. Dmab 60 mg/0,5 år ^{c,xii} /ingen behandling | 327 | 73 | 7 ^{xiv,xvii} |
| | S.c. placebo/ingen behandling | 470 | 73 | 9 ^{xiv,xvii} |
| | - | - | - | - |
| Meunier et al, 2009 [25] | Pulver strontiumranelat 2g/d ^c | (221) | 72,1 ± 6,9 | 6,9 ^{vii} |
| | Pulver strontiumranelat 2g/d ^c /placebo | (225) | 72,1 ± 6,7 | 8,9 ^{vii} |

ADT = androgendeprivationsbehandling; aln = alendronat; BMD = knoglemineralindhold; CE = konjugeret østrogen; d = dag; Dmab = denosumab; i.v. = intravenøst; iban = ibandronsyre; ris = risedronat; Rlx = raloxifen; s.c. = subkutant; SD = standardafvigelse; SKP = behandling efter standard klinisk praksis; t = tablet; zol = zoledronsyre.

a) I de fleste studier er der givet kalk- og/eller D-vitamin tilskud også efter ophør af aktiv medicinsk behandling; b) For placebogruppen og efterfølgende evt. ingen behandling er ændringer i BMD og varighed for hele forsøget angivet; c) Den dosis eller dosisækvivalent, der anvendes i klinikken i dag; d) Difference mellem aktiv og placebo, aktiv højst.

I) Data aflæst fra figur; II) Behandlingsgrupper 2,5, 5 og 10 mg slået sammen; III) Ikke øgning i frakturnraten hos dem der ophører Dmab, ingen data i øvrigt; IV) Mænd med ikkemetastaserende prostatacancer; V) Grupper lagt sammen; VI) Aln 5 mg/d i 2 år og derefter 10 mg/d i 3 år; VII) Vertebrale frakturer kliniske; VIII) Kun patienter der ikke er opstartet 2. osteoporosebehandling i observationsperioden; IX) Kun morfometriske vertebrale frakturer; X) Frakturerne er opgjort efter 18 mdr; XI) Ris givet cyklisk 5 mg/d i 2 uger og placebo i 2 uger, sv.t. 2,3 mg/d. XII) Fået 2-5 doser Dmab eller placebo; XIII) De første 2 år af studiet var der følgende grupper: Dmab 6 mg/3 mdr., 14 mg/3 mdr., 60 mg/6 mdr., 100 mg/6 mdr.; efter 2 år fortsatte alle med 60 mg/6 mdr; XIV) Kliniske frakturer; XV) Nonvertebrale frakturer; XVI) Hoftebrud; XVII) 42% startede 2.-behandling i perioden efter ophør i placebokontrolleret studie mod 28% i tidligere Dmab-gruppe.

FORTSÆTTES >>

der kunne give informationer til støtte for beslutningen om behandlingsophør, var af begrænset størrelse og primært omfattede postmenopausale kvinder. Det er stærkt selekterede patientgrupper, der har været kompatible med lægemidlet i en længere årrække. Studierne er meget forskellige mht., om der blev randomiseret til fortsat aktiv behandling, placebo eller overgang til ingen behandling (Tabel 1). Forekomsten af frakturer efter behandlingsophør var ikke primært endepunkt

i nogle af studierne. Med undtagelse af bisfosfonaterne aln og zol er effekten af osteoporosemidlerne næsten momentant reversible, og ophør med behandling fører til et nyt tab i BMD, hvilket betyder, at man enten må videreføre behandlingen eller skifte til et andet osteoporosemiddel, medmindre patientens risikofaktorstatus skulle have ændret sig afgørende, så der ikke længere er behandlingsindikation. Selvom bisfosfonater reducerer risikoen for frakturer ved anvendelse i 3-5 år,

 TABEL 1, FORTSAT

Placebokontrollerede randomiserede studier, hvor der er opfølgning på patienter efter stop af aktiv behandling. Skemaet viser ændringer i knoglemineralindhold i ryg og hofter ved afslutningen af aktiv behandling samt i perioden efter stop af behandling. Endvidere er frakturer efter ophør med aktiv behandling angivet. Det er ikke alle behandlingsgrupper fra studierne, der er vist i tabellen, men kun dem, der er relevante for artiklen. Varighed af den aktive (randomiserede) behandling fremgår af kolonne 6 og 8. Varigheden af efterfølgende behandling (aktiv, placebo, ingen behandling) fremgår af kolonne 7 og 9. I enkelte studier er patienterne randomiseret til placebo efter aktiv behandling og før evt. ingen behandling. Se kolonne 10 for kommentarer til, hvorledes patienterne er fulgt efter endt randomisering.

| Varighed | | | | |
|---|---|---|--|---|
| ændring i column-BMD fra baseline til afslutning af aktiv randomiseret behandling, % ^b | ændring i column-BMD efter ophør med randomiseret behandling, % | ændring i femurlårbens-hals-BMD (total hofter) fra baseline til afslutning af randomiseret behandling, % ^b | ændring i femurlårbens-hals-BMD (total hofter) efter ophør med behandling, % | Kommentar til behandling efter afslutning af oprindelig randomisering |
| 4 år: 3,9 ^l | 0,9 år: -1,5 ^l | 4 år: 2 ^l | 0,9 år: -0,8 ^l | Fulgt i 0,9 år uden aktiv behandling |
| 4 år: 1,5 | - | 4 år: (0,6) | - | Efter 2 års aktiv behandling rerandomisering |
| 2 år: 2,1 | 2 år: -1,4 | 2 år: (0,2) | 2 år: (-2,2) | |
| 4 år: -2,3 | - | 4 år: (-2,8) | - | |
| 1,5 år: 8 ^l | 1,5 år: -2 ^{viii} | 1,6 år: (3,1) ^l | 2,5 år: (-2,1) ^{viii} | Efter afslutning af det randomiserede studie blev patienterne fulgt uden behandling/SKP |
| 1,5 år: 12,5 ^l | 1,5 år: -5 ^{viii} | 1,6 år: (3,3) ^l | 2,5 år: (-1,6) ^{viii} | |
| 3 år: 1 ^l | - | 3 år: (0,8) ^l | - | |
| 1 år: 6,5 ^l | 2,5 år: -3,5 ^{viii} | 1 år: (4) ^l | 2,5 år: (-0,5) ^{viii} | Efter afslutning af det randomiserede studie blev patienterne fulgt uden behandling/SKP |
| 1 år: 10 ^l | 2,5 år: -4 ^{viii} | 1 år: (1) ^l | 2,5 år: (-0,5) ^{viii} | |
| 3,5 år: 1,5 ^l | - | 3,5 år: (0) ^l | - | |
| 2 år: 10,7 | - | 2 år: (2,5) | - | Randomiseret 2-årigt åbent studie |
| 1 år: 8,2 | 1 år: -0,3 | 1 år: (0,8) | 1 år: (1,6) | |
| 1 år: 6,6 | 1 år: -2,8 | 1 år: (0,2) | 1 år: (0,3) | |
| 4 år: 9,4-11,8 | - | 4 år: (4-6,1) | - | Første 24 mdr. randomiseret, herefter yderligere 24 mdr.s blindet forsøg |
| 2 år: 9 | 1 år: -6,5 ^l | 2 år: (5) ^l | 1 år: (-6) | |
| 2 år: 8,1 | 2 år: -4,1 | 2 år: (4,4) | 2 år: (-5,3) ^l | |
| 2 år: 6 | 2 år: -1 | 2 år: (3,5) ^l | 2 år: (-2) ^l | |
| 4 år: -2,4 | - | - | - | |
| 2 år: 6,4 | 2 år: -5,9 ^l | 2 år: (3,6) | 2 år: (-4,6) ^l | Fulgt uden behandling dog uden at vide, hvilken oprindelig behandling deltagerne havde fået |
| 2 år: -1,5 ^l | - | 2 år: (-1,5) | - | |
| | - | - | - | |
| Fulgt i gennemsnit 0,8 mdr. efter Dmab eller placebo ^{xii} | - | - | - | Fået 2-5 doser Dmab eller placebo og herefter fulgt uden behandling |
| 5 år: 18 ^l | - | 4 år: (9,8) ^d | 1 år: (-2,5) | Rerandomiseret efter 4 år |
| 4 år: 17,5 ^l | 1 år: -3,2 | | | |

er den optimale anvendelsesvarighed fortsat uafklaret. I en nyligt publiceret rapport fra det amerikanske knogleselskab anbefaler man at pause behandlingen med aln efter fem år og med zol efter tre år, hvis patienten ikke har haft lavenergifraktur, og hofter BMD-T-scoren efter behandling er $> -2,5$ [28] (Figur 1). Det er at opfatte som et første forsøg på at definere en *treat to target*-strategi for osteoporose, en proces som stadig er i gang. Længerevarende behandling bør foretrækkes, hvis der er tale om en patient med høj frakturrisiko. Hvis man fortsætter behandling med zol i seks år, taler studiet for, at næsten alle patienter kan stoppe behandlingen i op til tre år og bevare fordelene i knoglemassen [10]. Evidensen for – og for den sags skyld imod – forlængelse af behandling med zol ud over seks år er dog meget svag, da der var meget få deltagere tilbage i studiet på dette tidspunkt. På grund af den meget lange

virkningsvarighed af zol savnes der gode biologiske og kliniske argumenter for at videreføre infusioner med zol efter gennemført seks års behandling – selv hos patienter, som ud fra BMD og kliniske risikofaktorer må betragtes som værende i høj frakturrisiko. På nuværende tidspunkt findes der ikke en model til bestemmelse af den absolutte risiko for fraktur hos patienter, der er i længerevarende osteoporosebehandling. For mange patienter med osteoporose vil risikoen for fremtidige frakturer være så høj, at fortsat behandling er optimal – også med bisfosfonater. Revurderingen af behandlingen hos den enkelte patient må baseres på eventuelle nye frakturer (Figur 1), ændringer i risikofaktorstatus og tilstedeværelsen af bivirkninger. Pauserer man behandlingen med aln eller zol, vil det være rimeligt i de første år efter pauseringen at undersøge BMD hvert andet år med henblik på at kunne iværk-

sætte behandling igen ved et signifikant faldende BMD (Figur 1). På grund af DXA-skanningens præcisionsforhold (variationskoefficient på 1-2%, *least significant chance* på ca. 3% i columna lumbalis, på ca. 5% i totalhoftede og på ca. 7% i femoral neck) og den forventede

meget lave knogletabsrate giver det ikke mening at gentage DXA-skanning med mindre end to års interval. Det er også meget muligt, at knoglemarkørerne får en central rolle [29] i beslutningen om at genoptage bisfosfonatbehandling og måske kan anvendes i stedet for DXA-skanning.

Ved behandling med Dmab består effekten til ca. et halvt år efter sidste injektion, altså så længe stoffet forbliver i blodcirkulationen. Pga. reversibiliteten kunne det være bekymrende at holde pause med behandlingen, selvom der i de randomiserede studier ikke er påvist en øget forekomst af frakturer efter ophør. Hvis den øgede knogleomsætning efter ophør med Dmab 60 mg givet hvert halve år kan være medvirkende til en række caserapporter om multiple frakturer 3-16 måneder efter ophør, rejser det spørgsmålet om, hvorvidt man overhovedet kan stoppe behandlingen [30]. Det vides ikke, om man skal afslutte en Dmab-behandling med bisfosfonater (aln eller zol), eller om man skal fortsætte livslangt [30]. Det må forventes, at f.eks. en enkelt infusion med zol, der gives, når det accelererede rebound-knogletab sætter ind seks måneder efter sidste Dmab-injektion, vil være særdeles effektiv, da deponeringen i skelettet i den situation må forventes at være ganske betydelig og formentlig tilstrækkelig til at stabilisere knoglemassen i flere år uden yderligere behandling. Hos mange patienter, der er i Dmab-behandling,

TABEL 2

Ændringer i knoglemarkører i blodet efter ophør med aktiv behandling i forhold til værdien opnået ved ophør med aktiv behandling.

| | Knogleresorption | | Knogleformation | | |
|---------------------------------|------------------|-----|-----------------|------|-------------|
| | CTX | NTX | P1NP | BSAP | osteocalcin |
| Alendronat [1, 3-5, 7, 8] | -↑ | ND | -↑ | -↑ | -↑ |
| Zoledronsyre [9-11] | -↑ | ND | ↑ | - | ND |
| Risedronat [12, 13] | ND | ND | ND | ↑ | ND |
| Ibandronsyre [14] | ND | ND | ND | ↑ | ND |
| Denosumab [22, 23] ^a | ↑ | ND | ↑ | ↑ | ND |
| Raloxifen [17] ^b | ND | ↑ | ↑ | ND | ND |
| Strontiumranelat [25] | ↑ | ND | ND | ↓ | ND |

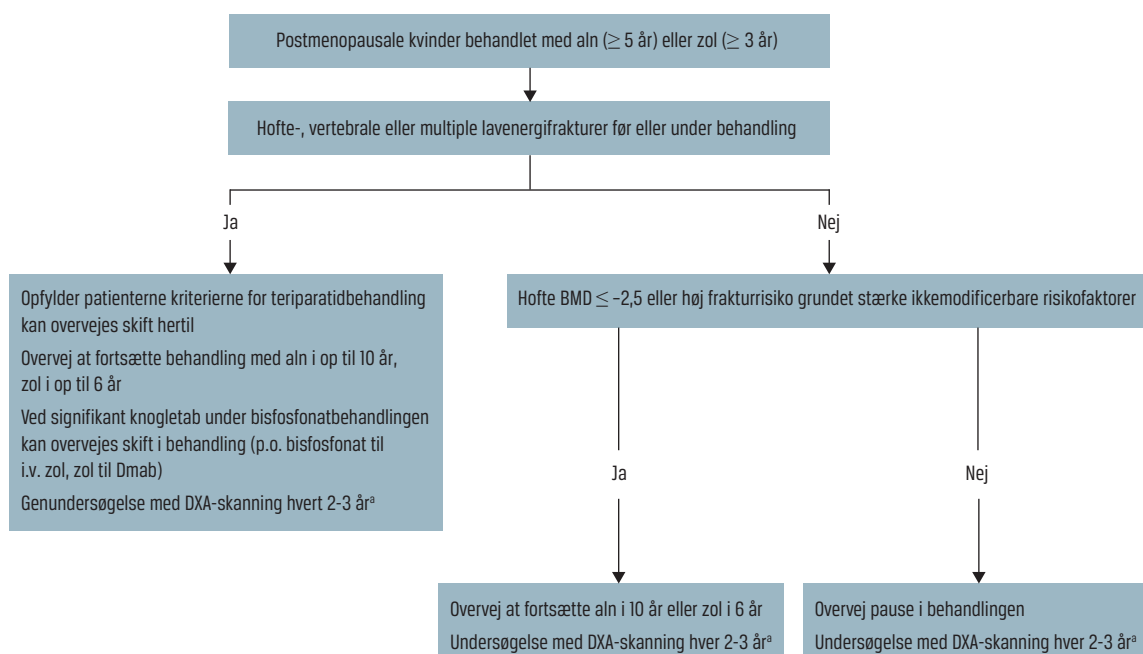
↔: uændret; ↑: stigende ↓: faldende.

BSAP = knoglespecifik basisk fosfatase; CTX = kollagen I, krydsbundne C-terminalteopeptidfragmenter; ND = ikke udført; NTX = N-telopeptidkollagen; P1NP = prokollagen type I N-propeptid.

a) Ophør med denosumab giver en stor stigning i knoglemarkørerne i BSAP'er m. stigning over *baseline* og maks. 18 mdr. efter sidste injektion, CTX (+63% i forhold til *baseline*) med stigning efter 9 mdr. og maks. efter 12 mdr. efter sidste injektion af denosumab og ligeledes P1NP (+47% i forhold til *baseline*) med stigning efter 12 mdr. og maks. efter 18 mdr. efter sidste injektion og begge med en højere aktivitet end *baseline*-værdierne; b) 24 uger efter ophør med behandling er P1NP-værdierne tilbage ved *baseline*.

FIGUR 1

Figuren er modificeret efter [28]. Gælder kun for behandling med alendronat eller zoledronsyre.



Aln = alendronat; BMD = bone mineral density; Dmab = denosumab, i.v. = intravenøs; p.o. = peroral; zol = zoledronsyre.

a) Ved genundersøgelse: DXA-skan på samme skanner som tidligere anvendt, risikovurdering, overvej fornyet biokemiske udredning for sekundær osteoporose (specielt ved signifikante fald i BMD), om muligt fastende knoglemarkører.

er denne imidlertid valgt, fordi de ikke kan anvende bisfosfonater.

KONKLUSION

Da osteoporose er en kronisk sygdom, må man opfatte idéen om behandlingspause ved bisfosfonatbehandling som en pause med behandlingen snarere end en helbredelse af sygdommen. Regelmæssige vurderinger af, hvornår behandlingen skal genoptages, er derfor af afgørende vigtighed. For de øvrige anti-resorptive osteoporosebehandlinger findes der ikke data, som taler for behandlingspause. Anabol behandling med teriparatid sker i form af to års behandling, hvorefter der skiftes til anti-resorptiv vedligeholdelsesbehandling.

SUMMARY

Pia A. Eiken & Bo Abrahamsen:

Osteoporosis treatment can be discontinued based on an individual assessment

Ugeskr Læger 2017;179:V05160327

In most patients, treatment of osteoporosis is a long-term challenge. Because alendronate and zoledronic acid accumulate in bone with some persistent antifracture efficacy after therapy, it is reasonable to consider a "drug holiday" for low-risk patients. It is recommended that the duration and length of drug holiday should be individualized for each patient. For all other bisphosphonates data are limited. For other antiresorptive and anabolic agents "drug holiday" is not recommended.

KORRESPONDANCE: Pia A. Eiken. E-mail: piei@regionh.dk

ANTAGET: 5. oktober 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH, 3rd et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291-7.
2. Chesnut CH, 3rd, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-52.
3. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 2002;137:875-83.
4. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003;33:301-7.
5. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
6. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11:622-30.
7. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE 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;296:2927-38.
8. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:4426-34.
9. Black DM, Reid IR, Boonen S 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;27:243-54.
10. Black DM, Reid IR, Cauley JA et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015;30:934-44.
11. Grey A, Bolland MJ, Horne A et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate - results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012;50:1389-93.
12. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ et al. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396-402.
13. Watts NB, Chines A, Olszynski WP et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2008;19:365-72.
14. Ravn P, Christensen JO, Baumann M et al. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998;22:559-64.
15. Neele SJ, Evertz R, de Valk-De Roo G et al. Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women. *Bone* 2002;30:599-603.
16. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-24.
17. Naylor KE, Clowes JA, Finigan J et al. The effect of cessation of raloxifene treatment on bone turnover in postmenopausal women. *Bone* 2010;46:592-7.
18. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024-30.
19. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507-13.
20. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510-6.
21. Eastell R, Nickelsen T, Marin F et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24:726-36.
22. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
23. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.
24. Brown JP, Roux C, Torring O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013;28:746-52.
25. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663-73.
26. Rodan G, Reszka A, Golub E et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1291-300.
27. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:976-82.
28. Adler RA, Fuleihan GE, Bauer DC et al. 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* 2015;31:16-35.
29. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J* 2016;12:66-73.
30. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int* 2016;27:1677-82.