

Litteratur

1. World Health Organisation. Adherence to long term therapies – Evidence for action. New York: Health Organisation 2003.
2. Tomsen DV, Herborg H. Evidensrapport 9. Compliance og concordance version 1.2, Hillerød: Pharmakon A/S, 2005.
3. Lægemedelstyrelsen. Faktablad fra lægemiddelstyrelsen. Medicinprofilen. København: Lægemedelstyrelsen, 2005.
4. www.medicinprofilen.dk (juni 2007).
5. Pharmakon A/S. Publikationer, der vedrører projektet: Implementering af lægemiddelbehandling – Forbedret compliance og egenindsats blandt brugere af blodtryksmedicin. www.pharmakon.dk/asp/menu.asp?pageID=2241 (september 2007).
6. Andersen LS. Er PEM nem? En kvalitativ og kvantitativ undersøgelse af kvaliteten af den Personlige Elektroniske Medicinprofil. København: Danmarks Farmaceutiske Universitet, Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Afdeling for Samfundsfarmaci 2006. www.whocc.no/atcddd (august 2006).

Alendronat til forebyggelse og behandling af postmenopausal osteoporose

En gennemgang af et Cochrane-review

Overlæge Pia A. Eiken & overlæge Bo Abrahamson

Hillerød Hospital, Kardiologisk-endokrinologisk Afdeling, og Gentofte Hospital, Endokrinologisk Sektion, Medicinsk Afdeling F

Alendronat (ALN) er et aminobisfosfonat, der anvendes til forebyggelse og behandling af osteoporose. ALN er en syntetisk analog til naturligt forekommende pyrofosfat, der hæmmer osteoklastaktiviteten og reducerer antallet af osteoklaster gennem øget apoptose. Herved nedsættes den osteoklastiske knogleresorption, hvilket fører til mindsket remodeleringsrum, stigning i knoglemassen (*bone mineral density* (BMD)) og øgning af knoglevævets mekaniske styrke.

Osteoporose defineres som en BMD på mere end 2,5 standardafvigelser (SA) under middelværdien for unge raske individer (T-score under -2,5 SA) i ryg eller hofte målt ved osteoden-sitometri eller lavenergifraktur i ryg eller hofte.

Behandlingsindikationerne for f.eks. ALN er i Danmark, at en person har en risikofaktor og T-score under -2,5 SA eller, at personen har røntgenverificeret lavenergifraktur (dvs. fraktur der er opstået ved dagligdagsaktiviteter eller efter fald på samme niveau) i hofte og/eller ryg. Forekomsten af rygfrakturer tiltager eksponentielt efter 65-års-alderen og hoftefrakturer efter 75-års-alderen. Farmakologisk behandling af osteoporose anvendes i Danmark som sekundær og tertiær frakturprofylakse. Formålet er at forebygge frakturer hos individer, der kun har øget frakturrisiko (sekundær profylakse) samt at forebygge yderligere frakturer hos personer, som allerede har pådraget sig en fraktur (tertiær profylakse). I tillæg til den farmakologiske behandling bør man sikre, at patienten får tilstrækkelig kalk og vitamin D, samt at patienten gennemfører livsstilsændringer. Den anbefalede dosis af ALN til forebyggelse og behandling af osteoporose er 10 mg

om dagen eller 70 mg en gang om ugen. Denne artikel omhandler ikke behandlingen af steroidinduceret osteoporose, juvenil osteoporose eller osteoporose hos mænd.

Formålet med Cochraneanalysen

Den aktuelle Cochraneanalyse er en metaanalyse, som har til formål at vurdere, om ALN-behandling i mere end et år har en forebyggende virkning på frakturer (vertebrale frakturer, nonvertebrale frakturer, hofte- og underarmsfrakturer) hos postmenopausale kvinder sammenlignet med ubehandlede postmenopausale kvinder [1].

Præsentation af hovedresultaterne i Cochraneanalysen

Søgningen var rettet mod randomiserede kontrollerede studier af mindst et års varighed med frakturer som endepunkt. Kun postmenopausale kvinder (medianalder 53-78 år) indgik i studierne, og kriterierne for inddeling i primær og sekundær forebyggelse fremgår af **Tabel 1**. Det skal bemærkes, at arbejdsdefinitionerne på primær henholdsvis sekundær profylakse i Cochranearbejdet adskiller sig fra de almindeligt anvendte i Danmark, og reelt brugte man en arbitrær inddeling af studierne efter henholdsvis lav og høj frakturrisiko.

Forkortelser

ALN = alendronat
 BMD = *bone mineral density*
 SA = standardafvigelser
 RR = relativ risiko
 RRR = relativ risiko-reduktion
 ARR = absolut risiko-reduktion
 DEXA = *dual-energy X-ray absorptiometry*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Primærprofylaksestudierne indeholder således også patienter, som efter den i Danmark gængse definition skulle rubriceres som modtagere af sekundær eller tertiær profylakse. I alt 85 artikler blev evalueret, og 11 randomiserede studier (heraf ti dobbeltblindede) opfyldte søgekriterierne med i alt 12.068 kvinder, heraf 5.525 der fik placebo. Tre studier opfyldte forfatterens kriterier for primær profylakse, og otte opfyldte kriterierne for sekundær profylakse. Studierne varede fra et op til fire år, og *outcome* var alene frakturincidensen. ALN-dosis varierede mellem 1 mg og 40 mg daglig. Tre centrale studier anvendte ALN i en dosering, som adskiller sig fra den nu anbefalede, idet patienterne initialt behandlede med 5 mg daglig og skiftede i de sidste år af studiet til 10 mg ALN daglig (inklusive det største primære [2] og sekundære forebyggelsesstudie [3]). I alle studierne fik deltagerne mindst 500 mg calcium daglig, og i fire studier fik de tillige vitamin D 125-400 IE/dag. Konklusionen af Cochraneanalysen var, at ved en daglig dosis af ALN på 10 mg fandtes i primærforebyggelsesgruppen en signifikant relativ risikoreduktion (RRR) for nye vertebrale frakturer på 45% (relativ risiko (RR) 0,55; 95% konfidensinterval 0,38-0,80) og en absolut risikoreduktion (ARR) på 2%, men *ingen* signifikante ændringer for de øvrige osteoporotiske frakturer. I sekundærforebyggelsesgruppen fandtes signifikant nedsat risiko for vertebrale frakturer (RRR 45%) og ARR på 6%, for nonvertebrale frakturer (RRR 23%) og ARR på 2%, for hoftefrakturer (RRR 53%) og ARR på 1% og for håndledsbrud (RRR 50%) og ARR 2%.

I Cochraneanalysen [1] er *number needed to treat* (NNT) beregnet ved anvendelse af RRR i kombination med enten den observerede frakturnrate i kontrolgruppen eller en simulation af frakturnraten, der er baseret på femårsfrakturindeks (FI) [4] eller livstids- og femårsrisikoen for frakturer i en ubehandlet population [5]. FI [4] er udviklet i USA på en population af ubehandlede kvinder på 65 år og derover. I alt syv variable

Faktaboks

Ved behandling med 10 mg alendronat pr. dag i mindst et år (postmenopausale kvinder)

Hos kvinder med en T-score $\geq -2,0$ fandtes en absolut risiko-reduktion for nye vertebrale frakturer på 2% (og en relativ risiko-reduktion på 45%), men ingen signifikant reduktion for øvrige osteoporotiske frakturer.

Hos kvinder med en T-score under $-2,0$ fandtes en signifikant nedsat risiko for nye vertebrale, nonvertebrale, hofte- og håndledsfrakturer.

Det skal bemærkes, at Cochraneundersøgelsens definitioner af primær og sekundær profylakse ved osteoporose er anderledes end dem, som bruges i Danmark, og der anvendes en T-score-grænse, som ikke svarer til *World Health Organisations* arbejdsdefinition (T-score under $-2,5$).

Tabel 1. Kriterier anvendt i Cochrane-analysen.

	Forebyggelse	Behandling
Studietype	Primær forebyggelse	Sekundær forebyggelse
T-score	$\geq -2,0$ SA	< -2 SA
Prævalens af vertebrale frakturer ved <i>baseline</i> ^a	$\leq 20\%$ af populationen	$> 20\%$ af populationen
Alder ^b	≤ 62 år	> 62 år

SA = standardafvigelse.

a) Dette kriterium er anvendt, hvis der ikke er *bone mineral density*-data.

b) Dette kriterium er anvendt, hvis der hverken er *bone mineral density* eller frakturprævalens.

blev udvalgt til FI: alder (0 til 5 point i modellen) er den risikofaktor, der er stærkest associeret til femårsrisikoen for hoftefrakturer, BMD i hoften gav 0 til 4 point. Faktorer, der gav 0 til 1 point, var fraktur efter 50-års-alderen, hoftenær fraktur hos mor efter 50-års-alderen, vægt (over eller under 57 kg), aktuel ryger, om personen kunne rejse sig fra en stol uden støtte. Forfatterne til FI [4] konkluderer, at en totalscore på fire point eller mere uden BMD-måling eller en totalscore på seks point eller mere inkl. BMD-måling bør vurderes mhp. iværksættelse af forebyggende behandling. Fra Cochraneanalysen findes RRR at være uafhængig af individuelle risikofaktorer. NNT aftager naturligvis proportionalt med frakturnraten i kontrolgruppen, og den er dermed lavest i patientgrupper med mange individuelle risikofaktorer, eller med stigende alder. Hos patienter, der er i behandling med ALN 10 mg pr. dag f.eks. i aldersgruppen 50-54 år (i både primær- og sekundærprofylaksegruppen), findes en femårs ARR på 0,1% for første vertebrale fraktur og et NNT på 1.111. ARR i samme aldersgruppe for efterfølgende frakturer er 0,2%, og NNT er 444. Med stigende alder (til over 90 år) stiger ARR til 2,1% for første vertebrale fraktur, og NNT falder til 47, og for efterfølgende vertebrale fraktur stiger ARR til 12,6%, og NNT falder til 8. For hoftefrakturer er ARR for første hoftefraktur i alderen 60-64 år 0,1% og NNT 943, og med stigende alder stiger ARR til 11,1%, og NNT falder til 9. Hos en patient med FI på 6-7 point er ARR for vertebrale frakturer 3,2% (en reduktion i risikoen for frakturer fra 7,1% til 3,5%), og NNT er 31. Anvendt på denne måde illustrerer NNT klart fordelene ved at opsøge og behandle patienter med en høj frakturrisiko i modsætning til patienter, der har en beskedne risiko. Eksemplet illustrerer samtidig vanskelighederne ved at sammenligne NNT for forskellige lægemidler, da NNT er stærkt afhængig af studiepopulationens risikotyngde.

Cochraneanalysens styrker og svagheder

Der er foretaget en systematisk søgning og stringent gennemgang af relevant litteratur. De arbejder, man har benyttet, er relevante og danner således også baggrund for nogle af de danske retningslinjer på området. Der er tidligere foretaget

Abstract

Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1 (Status: New)

Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD004679.pub2.

This version first published online: 23 January 2008 in Issue 1, 2008.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 14 November 2007.

This record should be cited as: Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.*

Background

Osteoporosis is an abnormal reduction in bone mass and bone deterioration leading to increased fracture risk. Alendronate belongs to the bisphosphonate class of drugs, which act to inhibit bone resorption by interfering with the activity of osteoclasts.

Objectives

To assess the efficacy of alendronate in the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women.

Search strategy

We searched CENTRAL, MEDLINE and EMBASE for relevant randomized controlled trials published between 1966 to 2007.

Selection criteria

Women receiving at least one year of alendronate, for postmenopausal osteoporosis, were compared to those receiving

placebo and/or concurrent calcium/vitamin D. The outcome was fracture incidence.

Data collection and analysis

We undertook study selection and data abstraction in duplicate. We performed meta-analysis of fracture outcomes using relative risks and a > 15% relative change was considered clinically important. We assessed study quality through reporting of allocation concealment, blinding and withdrawals.

Main results

Eleven trials representing 12,068 women were included in the review.

Relative (RRR) and absolute (ARR) risk reductions for the 10 mg dose were as follows. For vertebral fractures, a significant 45% RRR was found (RR 0.55, 95% CI 0.45 to 0.67). This was significant for both primary prevention, with 45% RRR (RR 0.55, 95% CI 0.38 to 0.80) and 2% ARR, and secondary prevention with 45% RRR (RR 0.55, 95% CI 0.43 to 0.69) and 6% ARR. For non-vertebral fractures, a significant 16% RRR was found (RR 0.84, 95% CI 0.74 to 0.94). This was significant for secondary prevention, with 23% RRR (RR 0.77, 95% CI 0.64 to 0.92) and 2% ARR, but not for primary prevention (RR 0.89, 95% CI 0.76 to 1.04). There was a significant 40% RRR in hip fractures (RR 0.60, 95% CI 0.40 to 0.92), but only secondary prevention was significant with 53% RRR (RR 0.47, 95% CI 0.26 to 0.85) and 1% ARR. The only significance found for wrist was in secondary prevention, with a 50% RRR (RR 0.50 95% CI 0.34 to 0.73) and 2% ARR.

For adverse events, we found no statistically significant differences in any included study. However, observational data raise concerns regarding potential risk for upper gastrointestinal injury and, less commonly, osteonecrosis of the jaw.

Authors' conclusions

At 10 mg per day, both clinically important and statistically significant reductions in vertebral, non-vertebral, hip and wrist fractures were observed for secondary prevention ("gold" level evidence, www.cochranemsk.org). We found no statistically significant results for primary prevention, with the exception of vertebral fractures, for which the reduction was clinically important ("gold" level evidence).

metaanalyser af effekten af ALN, og den aktuelle analyse adskiller sig primært ved separat *outcome* på håndleds- og hoftefrakturer, samt ved at kun studier med tilstrækkelige frakturdata er inkluderet.

Kun tre af studierne havde imidlertid frakturer som deres primære endepunkt, der er ingen data for de meget gamle kvinder, og studierne var af relativt kort varighed. Normalt

planlægges brudstudier således til at være mindst tre år og med forlængelse, hvis interimanalyserne viser, der er effekt af medikamentet. Otte af de 11 studier i analysen varede imidlertid under tre år.

I Cochraneanalysen syntes patienterne at være raskere end i klinisk praksis, og i otte af de 11 studier er kvinder med gastrointestinale symptomer ekskluderet, og måske derfor findes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

der ingen forskel på bivirkninger mellem ALN og placebo. En af de hyppigste bivirkninger af ALN er netop gastrointestinale symptomer. Aseptisk kæbenekrose er beskrevet i meget sjældne tilfælde hos patienter, der er i behandling med bisfosfonater, men der er ikke dokumenteret en sikker årsagsammenhæng. Denne bivirkning sås ikke i de studier, som indgik i Cochraneanalysen.

Der er i Cochraneanalysen ingen vurdering af omkostningseffektiviteten ved ALN.

I Danmark anvendes andre tilskudskriterier for forebyggelse og behandling end de, der er anvendt i Cochraneanalysen (Tabel 1). Patienter med en eller flere risikofaktorer for fraktur kan skannes med *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), og ved T-score under -2,5 tilbydes behandling med et antiresorptivt lægemiddel f.eks. ALN. Hvis patienten har haft en lavenergifraktur i ryggen (>20% sammenfald i en hvirvel) eller hoften, kan behandling tilbydes, uden der foreligger en DEXA-skanning. Et problem ved denne indgangsvinkel har været, at patienter med meget høj frakturrisiko - ældre med svær BMD-nedsættelse uden anerkendt risikofaktor - ikke behandles, mens yngre patienter med mere beskedne frakturrisiko behandles, såfremt deres BMD-nedsættelse er kombineret med en risikofaktor. Pr. 1. september 2008 har det dog været muligt at få enkelttilskud til behandling til ældre over 80 år med T-score under -2,5 SA og uden risikofaktorer. Det anvendte FI i Cochraneanalysen kunne gøre det muligt yderligere at opbygge tilskudskriterierne, så de tager udgangspunkt direkte i patienternes absolutte risiko.

Kliniske og videnskabelige perspektiver

Tabletformig ALN kom på det danske marked i 1995 som 10 mg pr. dag, og i 2003 kom 70 mg ALN med administration en gang om ugen til, og denne er i dag den mest solgte (10 mg-tabletten udgjorde kun 3% af salget af ALN i 2007). Der er ikke udført frakturstudier på 70 mg ALN, men udelukkende *bridging studies* af op til etårsstudier, hvor man undersøgte stigningen i BMD, og hvor man ikke fandt statistisk signifikante forskelle i dette effektmål mellem 10 mg pr. dag og 70 mg om ugen [6]. Modsat har man i farmakoepidemiologiske studier påvist bedre langtidskomplians for ALN, når det gives ugentlig i stedet for daglig, og sideløbende er den frakturforebyggende effekt af ALN signifikant ringere hos patienter, som glemmer mere end 20% af doserne. Der er således næppe noget at vinde ved at anvende daglig dosering af alendronat frem for ugentlig dosering, selv om evidens fra studier med frakturer som slutpunkt altså kun foreligger for daglig dosering.

Et andet centralt spørgsmål, som ikke besvares hverken ud fra metaanalysen eller andre studier, er, hvor lang tid antiresorptiv behandling skal fortsætte, og om der er langtidsbivirkninger, som endnu er ukendte. Da de kliniske studier til vurdering af frakturrisikoen maksimalt varede fire år, efterlader dette lægen og patienten i et dilemma: er der evidens for at fortsætte behandlingen?

Hos de fleste må der med den nuværende viden tilrådes behandling i mere end 5-10 år, og hos højrisikopatienter muligvis livslang behandling, hvilket i særdeleshed gælder patienter med lavenergifrakturer. Hos patienter uden fraktur tyder en nylig publiceret undersøgelse således på, at behandling med ALN kan forsøges seponeret efter femårsbehandling, uden at dette fører til en øget frakturrisiko [7].

Sideløbende med denne Cochraneanalyse har man udviklet FRAX-modellen [8], som giver mulighed for at beregne tiårsrisikoen for osteoporotiske frakturer. Der er i FRAX-modellen ingen danske tal for frakturrisikoen, men man kan anvende svenske referenceværdier. FRAX anvender lidt andre risikofaktorer end FI [4]. FRAX tillader bl.a., at man identificerer patienter med osteopeni (T-score mellem -1 og -2,5), som har den højeste risiko for frakturer, og som kan have fordel af behandling [9], men som efter de gældende regler i Danmark ikke på nuværende tidspunkt kan få tilskud til dette. Det synes at være omkostningseffektivt at behandle, når det enkelte individs tiårsrisiko for osteoporotiske frakturer (kliniske vertebrale frakturer, hofte-, underarms- eller humerusfrakturer) er ca. 7,5% [10] og ikke nødvendigvis alene ud fra BMD-måling og en enkelt risikofaktor, som vil kunne udløse tilskud til ALN i Danmark (og helt uafhængigt af f.eks. alder). Cochraneanalysens risikoevalueringer med FI og beregninger af NNT bidrager i høj grad til en overvejelse af, hvilke patienter der bør sættes i behandling for osteoporose. Der savnes i Danmark i dag viden om, hvordan risikoprofilen er hos de patienter, der sættes i osteoporosebehandling.

Korrespondance: Pia A. Eiken, Kardiologisk-endokrinologisk Afdeling, Hillerød Hospital, DK-3400 Hillerød. E-mail: piei@hil.regionh.dk

Antaget: 24. september 2008

Interessekonflikter: Pia A. Eiken har modtaget foredragshonorar fra Servier, Nycomed og Eli Lilly. Bo Abrahamson har modtaget konsulenthonorar fra Nycomed, forskningsstøtte fra Roche og foredragshonorar fra Servier, Eli Lilly og MSD.

Litteratur

1. Wells GA, Cranney A, Peterson J et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001155.
2. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
4. Black DM, Steinbuch M, Palermo L et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:519-28.
5. Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA et al. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:16-23.
6. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1-12.
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. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-97.
9. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporosis Int* 2008;19:383-4.
10. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.