



Forebygging av osteoporoserelaterte brudd med alendronat

REDAKSJONELT

KOPJAR B

BJØRNDAL A

Brudd blant eldre mennesker er et ekte folkehelseproblem; de forekommer ofte, øker i hyppighet og har store konsekvenser, både for den enkelte, for helsetjenesten og for samfunnet. Blant personer eldre enn 65 år forekom om lag 8400 lårhalsbrudd i 1995 (1) og enda flere underarmsbrudd. I dette nummer av Tidsskriftet beskriver Jan Falch & Haakon Meyer de norske bruddratene som de høyeste i verden (2).

Monica Midtby & Jeanette Magnus omtaler biokjemiske markører som viser forandringer hos pasienter med unormal beinmetabolisme (3). De samme forfattere beskriver også patofysiologien bak osteoporose og andre metabolske beinsykdommer (4). Deres konklusjon er at biokjemiske markører ennå bare har begrenset diagnostisk verdi ved osteoporose.

Virvelbrudd skjer ofte spontant, uten at individet er eksponert for et eksternt traume. Osteoporose er den vanligste årsak til slike brudd og svarer for om lag 80% av alle vertebrale frakturer hos gamle. Bare et mindretall (25-30%) av alle virvelbrudd erkjennes klinisk. Ikke-symptomatiske (morfometriske) frakturer diagnostiseres ved røntgenundersøkelse. Falch & Meyer estimerer forekomsten av slike ryggvirveldeformiteter til å omfatte 140000 kvinner eldre enn 50 år i Norge (2).

Lårhalsbrudd og distale underarmsfrakturer har en annen etiologi enn vertebrale og skyldes hovedsakelig fall. Andre risikofaktorer er sterkere prediktorer for lårhalsbrudd enn lav beintetthet. Tilskrivbar risiko for lav beinmasse (målt i hoften) mht. insidensen av lårhalsbrudd er om lag 20-25% (5), dvs. at 1700-2100 brudd per år er osteoporoserelatert.

Effekten av alendronat mht. forebygging av brudd er best dokumentert gjennom den såkalte Fracture Intervention Trial. Dette randomiserte, placebokontrollerte forsøket omfattet 2027 postmenopausale kvinner med høy risiko for osteoporotiske brudd (lav beinmasse og minst én vertebral fraktur) i alderen 55-81 år (6). Oppfølgingstiden var gjennomsnittlig 2,9 år og det primære endepunkt var nye morfometriske vertebrale brudd. I alendronatgruppen registrerte man 78 (8,0%) slike brudd mot 145 (15,0%) i kontrollgruppen. Klinisk ble 23 (2,3%) og 50 (5,0%) ryggbrudd erkjent i henholdsvis intervensjons- og kontrollgruppen. I alendronatgruppen forekom også lårhals- og armbrudd sjeldnere, og risikoen for et hvilket som helst klinisk erkjent brudd (det sekundære endepunkt) var 13,6% blant dem som fikk alendronat og 18,2% blant

kontrollpersonene. Beregnet som antall som må behandles må 63 kvinner behandles i ett år for å forhindre ett brudd (95% konfidensintervall 36-256 kvinner). Det tilsvarende tall for å forhindre ett lårhalsbrudd er behandling av om lag 270 høyrisikokvinner i ett år (95% konfidensintervall 130-10000 kvinner).

Kostnadseffektiviteten for alendronat er selvsagt blitt diskutert i kjølvannet av denne studien (7, 8). Hvis man regner med en årlig medikamentkostnad på 4000 kroner og ytterligere 1000 kroner i økte utgifter til legebesøk og prøvetaking, vil det koste om lag 315000 kroner (95% konfidensintervall 180000-1,28 millioner kroner) å forhindre ett brudd. Kostnadene forbundet med å unngå ett lårhalsbrudd blir om lag 1,35 millioner kroner (95% konfidensintervall 650000-50 millioner kroner).

I en nylig publisert metaanalyse konkluderte man med at alendronat også reduserer frekvensen av ikke-vertebrale brudd hos kvinner med osteoporose, men uten tidligere vertebrale frakturer (9). Forskjellen var bare marginalt signifikant (absolutt risikoreduksjon sammenliknet med placebo = 1,2 brudd per 100 pasientår). Ytterligere informasjon om denne problemstillingen vil komme når Fracture Intervention Trial ferdigstilles. Simuleringer av bruddfrekvens blant kvinner med lav beinmasse som eneste kjennetegn, der man regner med at effekten holder seg i ti år, gav nytte-kostnad-brøker som er noe mer fordelaktige enn de nevnt foran (10).

Legemiddelforsøkene med alendronat har ikke avslørt hyppige bivirkninger. Fra praksis rapporteres det imidlertid om høyere bivirkningsforekomst (11).

Kvinner med osteoporose utgjør et stort og fristende marked for legemiddelindustrien. Det eksisterer en naturlig motsetning mellom selgere og kjøpere (som opptrer på vegne av fellesskapet) også i det norske legemiddelmarkedet. I mange prioriteringsspørsmål bør det være avstand mellom myndigheter og innovatører. Det overraskende i denne debatten er at temperaturen er blitt så høy og motsetningene så store.

Det er liten tvil om at alendronat er et legemiddel med effekt på bruddfrekvens blant høyrisikokvinner selv om man ennå ikke kan gi presise estimater av risikoreduksjonen for annet enn vertebrale frakturer. Det er verdt å drøfte, gjerne med utgangspunkt i denne saken, hvor mye som er *nok* informasjon, når slike beslutninger skal fattes. Det finnes eksempler på medisinsk teknologi, f.eks. streptokinase ved hjerteinfarkt, der det gikk for lang tid fra man visste at dette midlet hadde en presist estimert effekt på dødeligheten og til det kom i rutinemessig bruk. På den annen side ville det ikke være oppsiktsvekkende om norske legemiddelmyndigheter krevde et smalere konfidensintervall for effektestimater enn de som foreligger for alendronat. Dette er helt åpenbart påkrevd hvis man først og fremst er opptatt av lårhalsbrudd.

Basert på tall fra Skaderegisteret ved Statens institutt for folkehelse, utskrivningsregisteret fra norske sykehus og tall fra litteraturen, er vårt anslag at det forekommer 500-800 nye tilfeller av klinisk erkjennbare vertebrale frakturer blant kvinner i alderen 65-79 år hvert år i Norge. Behandlingen har et tidsperspektiv på 3-5 år, og man ender derfor med et grovt og enkelt anslag på 1500-4000 kvinner som en aktuell målgruppe etter en viss tid. Dette er så få at det neppe vekker særlig begeistring hos inntektsanalytikerne i aktuelle firmaer.

Det virkelige potensialet for salg ligger i en utvidelse av indikasjonsstillingen til å omfatte kvinner med lave beintetthetsmålinger. Som påpekt av Falch & Meyer er det i så fall tale om en potensiell gruppe på 14-36% av den kvinnelige befolkning (pluss menn med lav beinmasse) (2). Da kan regningen lett komme til å overstige en milliard kroner.

Det er flere grunner til å respektere den indikasjon som er godkjent. For det første er det alltid bedre å være nøktern empirist enn ivrig entusiast når det vi forvalter er ny teknologi med moderate effekter og bivirkningsfare. Det er først når faktiske resultater foreligger, mht. klinisk relevante endepunkter, med rimelig presise effektestimater, at man bør vurdere forskrivning. For det andre har vi ikke gode nok klinisk relevante, forskningsbaserte retningslinjer som kan veilede lege og pasient om sammenhengen mellom beintetthetsmålinger i rygg, hofte eller underarm og senere brudd. Vi mangler

pålitelige risikodata fra Norge (også for andre risikofaktorer enn lav beinmasse). For det tredje er beinmassemålinger som screeningstest ikke å anbefale (5). Inntil videre må indikasjonsstillingen hvile på en individuell, klinisk vurdering der man også tar hensyn til andre risikofaktorer for brudd, og behandlingen bør forbeholdes de høyrisikopasientene man på denne måten kan velge ut. Endelig må den lege som skal gi råd til en pasient med osteoporose også vurdere alternative strategier, både medikamentelle (bl.a. østrogen, kalsium og vitamin D) og ikke-medikamentelle (mosjon og ulykkesforebyggende tiltak). Et randomisert forsøk med hofteputer har eksempelvis påvist en 66% reduksjon i risikoen for lårhalsbrudd blant sykehjemspasienter (12).

Tidligere retningslinjer om behandling av osteoporose er foreldet (13) og er dessuten mer preget av ekspertoppfatninger enn pålitelig kunnskap. Situasjonen for travle klinikere som mht. osteoporose møter både diagnostiske og terapeutiske beslutningsproblemer, er kompleks, og et sett med kunnskapsbaserte kliniske retningslinjer burde snarest utarbeides.

Da bør man også huske at det ikke finnes noen medisinsk fasit for hvorvidt en person bør begynne med alendronat. Det finnes et regnskap med noen plusser og minuser. For i det hele tatt å nå frem til en beslutning må enkeltindividets verdier og meninger telle med. Det er først når regnskapet på denne måten er fargelagt at vi kan se om det er grønt eller rødt signal mht. forskrivning.

På samme måte finnes det ikke noen fasit for hvorvidt et samfunn bør refundere utgiftene til slik behandling. En utfordring for legemiddelmyndigheter og industri burde være å bestrebe seg på å komme frem til en omforent problembeskrivelse og felles estimer for effekt og kostnader i saker som denne. En åpen og systematisk saksbehandling som er fundert på eksplisitte kvalitetskrav til den oppsummering av kunnskap som er nødvendig, burde kunne rydde mye uenighet av veien mht. faktabeskrivelsen. Så kan man bli uenig om hvor viktig det er å unngå et antall brudd, og hvilken pris man er villig til å betale, og samtidig bringe saken frem for beslutningstakere hvis oppgave det er å legge politikk i vektskålen.

Branko Kopjar
Arild Bjørndal

LITTERATUR:

1. Bulajic-Kopjar M, Wiik J, Nordhagen R. Regionale forskjeller i forekomst av lårhalsbrudd i Norge. Tidsskr NorLægeforen 1998; 118: 30-3.
2. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og brudd i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 568-72.
3. Midtby M, Magnus JH. Kan biokjemiske markører for beinomsetning anbefales som diagnostisk og prognostisk verktøy ved osteoporose? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 575-9.
4. Midtby M, Magnus JH. Normal beinremodellering - hva kan gå galt ved osteoporose? Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118:552-7.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254-9.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535-41.
7. Phillips A. The fracture intervention trial. Lancet 1997; 349: 505.
8. Black DM, Cummings SR. Authors' reply: the fracture intervention trial. Lancet 1997; 349: 550.
9. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. JAMA 1997; 277: 1159-64.
10. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I. Bruk av alendronat ved osteoporose - er det kostnadseffektivt? Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 2619-22.

11. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. *BMJ* 1997; 315: 1235.
12. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11-3.
13. Terapianbefalinger. Behandling av osteoporose. Basert på terapiverkstedet 23. og 24. oktober 1996. *Nytt om legemidler* 1997; (suppl 1): 1-23.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no