

---

# Alendronat også til kvinner uten etablert osteoporose?

---

KRONIKK

ATLE KLOVNING\*

\* Nåværende adresse:

NettDoktor.no

Vaskerelven 12

5014 Bergen

OLE FRITHJOF NORHEIM

Seksjon for allmennmedisin

Institutt for samfunnsmedisinske fag

Universitetet i Bergen

Ulriksdal 8C

5009 Bergen

---

Bør indikasjonen for alendronat utvides til også å gjelde kvinner uten etablert osteoporose? En ny studie konkluderer med at alendronat reduserer risikoen for brudd hos kvinner uten tidligere virvelsøylebrudd, men med lav beinmassetetthet. I lys av kriterier for vurdering av kliniske studier hentet fra kunnskapsbasert medisin og prioritering (Lønning II-utvalget) mener vi at det verken ut fra denne dokumentasjonens kvalitet eller prioriteringshensyn er grunnlag for å utvide indikasjonen for alendronat til å gjelde ikke-etablert osteoporose.

---

Resultatene fra arm nr. 2 i verdens største osteoporosestudie, Fracture Intervention Trial (FIT II), er nylig publisert (1). FIT I ble publisert i 1996, og omhandlet alendronatets evne til å minske bruddtendensen hos kvinner som allerede hadde hatt minst ett brudd i virvelsøylen (2). I del 2 av denne studien skulle man undersøke kvinner med lav beinmasse, men uten påviste brudd i virvelsøylen på forhånd (1). Mange har med spenning ventet på resultatene fra denne studien.

Forfatterne konkluderer med at alendronat reduserer risikoen for brudd hos kvinner uten tidligere virvelsøylebrudd dersom beinmassetettheten er  $< 2,5$  SD i forhold til beinmassetettheten hos unge kvinner, behandlingen iverksettes to år postmenopausalt,

varer i fire år og ledsages av adekvat kalsiumtilskudd.

Et naturlig spørsmål, sett fra et allmennmedisinsk synspunkt, er om dette gir grunnlag for å utvide indikasjonen for alendronat til å gjelde ikke-etablert osteoporose. Vi er kritiske til en slik konklusjon, uansett om det er pasienten selv eller samfunnet som må finansiere medikamentet. I Norge har dette medikamentet vært omfattet med særlig interesse av norske leger, firmaet som produserer alendronat (Fosamax), Statens legemiddelkontroll og de helsepolitiske myndigheter (3 – 7). Saken har også en viktig prinsipiell side som angår innføring av ny medisinsk teknologi (8 – 10). I The Cochrane Library er det ingen ferdige systematiske oversikter, men det er utarbeidet protokoller for bruken av andre profylaktiske tiltak, og i påvente av vurderinger derfra har vi valgt å konsentrere oss om effekten av alendronat, belyst ved FIT II-studien (11 – 17). Med utgangspunkt i de til dels opprivende diskusjoner som ble ført rundt resultatene av FIT I-studien, ønsker vi denne gang i forkant å gi vårt bidrag til en vurdering av om indikasjonen for alendronat bør utvides til også å gjelde kvinner uten etablert osteoporose. Vi ønsker samtidig en debatt om redskaper og kriterier for å vurdere ny teknologi (18). Spørsmålet om alendronat aktualiserer behovet for en slik debatt.

---

## Fracture Intervention Trial I og II

FIT I-studien er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie for å vurdere effekten av alendronat hos 2 027 kvinner i alderen 55 – 80 år som allerede hadde hatt ett eller flere brudd i virvelsøylen (definert som etablert osteoporose). Kvinnene i denne delen av studien representerer om lag 10 – 15 % av alle postmenopausale kvinner. Studien viste at alendronat øker beinmassen og reduserer bruddfrekvensen for visse bruddtyper.

FIT II er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie for å vurdere effekten av alendronat hos kvinner med beinmineraltetthet i lårhals  $< 0,68 \text{ g/cm}^2$  (opprinnelig definert til å være  $< 2 \text{ SD}$  under gjennomsnittet) og som tidligere ikke hadde hatt brudd i virvelsøylen. Studien inkluderte 4 432 postmenopausale kvinner i alderen 55 – 80 år med lav beinmasse, uten tidligere virvelbrudd og som ikke brukte østrogen eller kalsitonin. Disse ble randomisert til to grupper. Den ene fikk alendronat 5 mg/dag de første to årene (deretter 10 mg/dag), den andre fikk placebo. Kvinnene ble fulgt over 4,2 år. Kvinner med beregnet kalsiumtillegg under 1 000 mg/d fikk tilskudd av 500 mg kalsium og 250 IE vitamin D. Kliniske frakturer ble bedømt ved hjelp av røntgen, opplysninger om nyoppståtte deformiteter og beintetthetsmåling. Det ble utført en statistisk hovedanalyse etter behandlingsintensjonsprinsippet. Hovedanalysen viser reduksjon i risiko for klinisk relevante brudd, men forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Før blindingen ble brutt, ble det bestemt, ifølge Cummings og medarbeidere, at effekten av alendronat også skulle analyseres i forhold til subgrupper av kvinner med ulik beinmineraltetthet (1). Subgruppeanalysen viser signifikante forskjeller med henblikk på to typer brudd for kvinnene med lavest beinmineraltetthet.

---

## Metode

Hvorvidt indikasjonen for alendronat bør utvides til også å gjelde kvinner uten etablert osteoporose, kan deles inn i to hovedspørsmål:

- –Er medikamentet effektivt, og for hvem?
- –Bør tilbudet gis prioritet innen vår offentlige helsetjeneste?

Det første spørsmålet gjelder en medisinsk og faglig effektvurdering, det andre gjør det nødvendig å trekke inn flere momenter, som medikamentets nytteverdi, kostnader og helsepolitiske prioriteringer.

Vi har valgt å bruke vurderingskriterier og en type effektrapportering som er utviklet innen kunnskapsbasert medisin (19, 20). Vi oppfatter dette som en robust metode for vurdering av kliniske studier, selv om det ikke er allmenn konsensus om dens anvendelighet.

Det sentrale i denne sammenheng er vurdering av FIT II-studiens kvalitet og kliniske implikasjoner. Det er definert tre hovedtrinn for kritisk vurdering av artikler (tab 1):

- –Intern validitet. Er resultatene i denne studien valide?
- –Effekt. Viser resultatene at tiltaket i denne valide studien er effektivt?
- –Ekstern validitet. Kan du bruke dette valide og effektive tiltaket i din kliniske praksis?

---

### Tabell 1

Momenter for kritisk vurdering av terapiartikler (19, 20)

Kritisk vurdering av terapiartikler
<i>1. Intern validitet: Er resultatene i denne studien valide?</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hovedspørsmål</li><li>• Ble alle pasientene randomisert? Foregikk randomiseringen blindet?</li><li>• Ble alle pasientene som inngikk i studien redegjort for ved etter avsluttet studie?</li><li>• Ble alle analysert i den gruppen de opprinnelig ble randomisert til?</li><li>• Tilleggsspørsmål</li><li>• Ble både pasient og klinikere blindet med hensyn til behandlingen som ble gitt?</li><li>• Bortsett fra intervensjonen, ble alle gruppene likt behandlet?</li><li>• Var gruppene sammenliknbare ved studiestart?</li></ul>
<i>2. Effekt: Viser resultatet at tiltaket i denne valide studien er effektivt?</i>
a) Beregn EER (experiment event rate, hendelsesraten i behandlingsgruppen), CER (control event rate, hendelsesraten i placebokontrollgruppen), RR (relativ risiko), RRR (relativ risikoreduksjon), ARR (absolutt risikoreduksjon), NNT (number needed to treat), NNH (number needed to harm)

3. Ekstern validitet: Kan du bruke dette valide, effektive tiltaket i din kliniske praksis?

- Kan disse resultatene brukes overfor din pasient?
- Er din pasient så vidt forskjellig fra studiepasientene slik at resultatene ikke kan anvendes?
- Hvor stort utbytte antar du at dette tiltaket vil gi din pasient?
- Tar tiltaket og dets konsekvenser hensyn til pasientens preferanser?
- Har du og din pasient forstått hverandres verdier og preferanser? Pasientens agenda versus legens agenda.
- Er dette kravet oppfylt i denne studien?

Vi presenterer resultatene med henblikk på effekt i to tabeller hvor vi har omregnet effektforskjellene oppnådd i FIT II-studien til ”number needed to treat” (NNT) og ”number needed to harm” (NNH). Resultatene i tabell 2 er de som fremkommer som hovedkonklusjon ved analyse etter behandlingsintensjonsprinsippet (intention to treat-prinsippet). Tabell 3 gjengir resultatene fremkommet etter subgruppeanalyse.

## Resultat basert på kunnskapsbasert medisin

I det følgende presenterer vi punkt for punkt vår vurdering av FIT II-studien.

### Intern validitet

Når det gjelder intern validitet, er de første kriteriene oppfylt – alle pasientene ble randomisert, og randomiseringen var blindet. Alle pasientene som inngikk i studien, ble redegjort for ved avsluttet studie, og de ble også initialt analysert i den gruppen de opprinnelig ble randomisert til (behandlingsintensjonsprinsippet). Det ble også gjort en subgruppeanalyse. Intern validitet er omdiskutert for slike analyser. Et sentralt poeng er at Cummings og medarbeidere hovedsakelig vektlegger resultatene fra subgruppeanalysen i sin diskusjon av resultatene (21, 22). Dermed blir denne analysens validitet avgjørende for vår vurdering. Slike analyser gjøres ofte, men er forbundet med en del problemer. Funn fra subgruppeanalyser kan generere interessante hypoteser, men aksepteres vanligvis ikke som tilstrekkelige for å underbygge kliniske anbefalinger.

Ifølge Oxman & Guyatt øker kredibiliteten av slike analyser dersom (23)

- –forskjellen er statistisk signifikant
- –hypotesen ble dannet før analyse
- –sammenlikninger er gjort innen samme studie
- –forskjellen er klinisk betydningsfull
- –subgruppeanalysen er én av få hypoteser testet
- –forskjellen er konsistent på tvers av flere studier
- –det foreligger indirekte bevis som støtter hypotesen

Etter vår vurdering tilfredsstilles de første tre kriteriene, mens det er uklart om de fire siste kravene er oppfylt. Hvorvidt de påviste forskjeller klinisk sett er betydningsfulle, omtales nedenfor. Vi vet ikke om den utførte subgruppeanalysen er én av få hypoteser testet. Forskjellen i risiko er ikke konsistent påvist i flere studier. Det er også uklart om det foreligger indirekte bevis som støtter hypotesen om at alendronat vil beskytte kvinnene med lavest beinmasse mot kliniske og vertebrale brudd.

Tilleggsspørsmålene under intern validitet kan besvares med ja (tab 1). Både pasienter og klinikere ble blindet med henblikk på behandlingen som ble gitt, og bortsett fra intervensjonen ble gruppene likt behandlet. Og endelig, gruppene var sammenliknbare ved studiestart, noe man også vil forvente når så mange pasienter inkluderes.

Konklusjonen vår er at studien tilfredsstillende de fleste kriteriene for intern validitet, bortsett fra at forfatterne i sin konklusjon legger lite vekt på hovedanalysen etter behandlingsintensjonsprinsippet, og i stedet vektlegger resultater fra subgruppeanalyserte data.

## Effekt

Hovedanalysen i FIT II-studien viser en reduksjon i risiko for alle kliniske brudd på 1,8 %, men forskjellen er ikke statistisk signifikant (tab 2). Det er kun signifikant effekt på to sekundære endepunkter, henholdsvis gruppene ”andre brudd” (minus hofte, håndledd eller rygg) og ett eller flere ”vertebrale brudd”. For gruppen ”andre” var absolutt risikoreduksjon ved behandling 2,0 % over 4,2 år. Det vil si at i løpet av 4,2 år vil man ved å behandle 50 personer unngå ett brudd av denne typen. Sagt på en annen måte betyr det at antall det er nødvendig å behandle (number needed to treat, NNT) i 4,2 år var 50. For gruppen ett eller flere vertebrale brudd var absolutt risikoreduksjon 1,7 %. Det vil si at 64 personer må behandles i 4,2 år for å unngå ett brudd av denne typen (NNT = 64). Konfidensintervallene her er relativt vide (tab 2) og uttrykker dermed større usikkerhet omkring effekten.

## Tabell 2

Hovedanalyse etter behandlingsintensjonsprinsippet. Venstre del av tabellen viser originaldata fra Fracture Intervention Trial II (1). Høyre del viser de samme tallene uttrykt i effektmålene absolutt risikoreduksjon og ”number needed to treat” (NNT) for studieperioden på 4,2 år. KI = Konfidensintervall

<b>FIT II (Kvinner med beinmineraltetthet <math>\leq 0,68</math> g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Alendronat (%)</b>	<b>Relativ risiko (95 % KI)</b>	<b>Absolutt risikoreduksjon (%)</b>	<b>NNT (95 % KI)</b>
Alle kliniske brudd inkludert vertebrale	14,1	12,3	0,86(0,73 – 1,01)	1,8	
Alle ikke-vertebrale	13,3	11,8	0,88(0,74 – 1,04)	1,5	
Lårhals	1,1	0,9	0,79(0,43 – 1,44)	0,2	
Håndledd	3,2	3,7	1,19(0,87 – 1,64)	- 0,5	

<b>FIT II (Kvinner med beinmineraltetthet <math>\leq 0,68</math> g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>Alendronat (%)</b>	<b>Relativ risiko (95 % KI)</b>	<b>Absolutt risikoreduksjon (%)</b>	<b>NNT (95 % KI)</b>
Andre kliniske brudd (minus hofte, håndledd eller rygg)	10,2	8,2	0,79(0,65 – 0,96)	2,0	50(27 – 322)
1 eller flere vertebrale	3,8	2,1	0,56(0,39 – 0,80)	1,7	64(39 – 162)
2 eller flere vertebrale	0,5	0,2	0,40 (0,13 – 1,24)	0,3	

Der hvor utregningen av NNT gir et negativt fortegn, er det oppstått en ugunstig effekt. Dette tallet kaller vi antall nødvendig å behandle for at én person skal få én skadelig bivirkning (number needed to harm, NNH). For eksempel vil det å behandle 169 kvinner med alendronat i 4,2 år føre til ett ekstra håndleddsbrudd mer enn i en like stor placebogruppe, men denne forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Subgruppeanalysen viser at for personer med beinmineraltetthet < 2,5 SD under gjennomsnittet synes alendronat å redusere risikoen for to typer brudd (tab 3). For endepunktet ”kliniske brudd” var absolutt risikoreduksjon 6,5 % over 4,2 år (NNT = 15). Jo lavere NNT, desto større sannsynlighet for effekt av intervensjonen for den enkelte. For endepunktet ”vertebrale brudd” er absolutt risikoreduksjon 2,9 % (NNT = 37).

### Tabell 3

Subgruppeanalysen. Originaldata fra Fracture Intervention Trial, arm II i venstre del av tabellen (1). Pasientene er stratifisert etter T-skåre for beinmineraltetthet, og deretter regruppet i placebo- versus alendronatgrupper. Høyre del viser de samme tallene uttrykt i effektmålene absolutt risikoreduksjon og ”number needed to treat” (NNT) for studieperioden på 4,2 år. KI = Konfidensintervall)

<b>FIT II (Subgrupper)</b>	<b>Placebo</b>	<b>Alendronat</b>	<b>Relativ risiko (95 % KI)</b>	<b>Absolutt risikoreduksjon (%)</b>	<b>NNT (95 % KI)</b>
<b>Kliniske brudd</b>					
< - 2,5 SD	19,6	13,1	0,64(0,50 – 0,82)	6,5	15 (10 – 34)
- 2,5 – 2,0 SD	12,3	12,7	1,03(0,77 – 1,39)	- 0,4	
- 2,0 – 1,6 SD	9,5	10,9	1,14(0,82 – 1,60)	- 1,4	
<b>Vertebrale brudd</b>					
< - 2,5 SD	5,8	2,9	0,50(0,31 – 0,82)	2,9	37 (22 – 121)

FIT II (Subgrupper)	Placebo	Alendronat	Relativ risiko (95 % KI)	Absolutt risikoreduksjon NNT (95 % KI) (%)
- 2,5 - 2,0 SD	3,6	1,9	0,54(0,28 - 1,04)	1,7
- 2,0 - 1,6 SD	1,5	1,3	0,82(0,33 - 2,07)	0,2

For de andre subgruppene er resultatene ikke sikre, da man her får NNH (number needed to harm) og ingen signifikant effektforskjell.

Hvorvidt den påviste endring i risiko for visse typer brudd er klinisk betydningsfull, er et åpent spørsmål. Hovedanalysen antyder en forskjell i risiko for et par typer brudd (ca. 2 % absolutt risikoreduksjon etter fire års behandling). Men for den store, viktige typen brudd som får størst følger for pasientene, hoftelddsbruddene, er det ingen statistisk signifikant effekt. Dersom subgruppeanalysen aksepteres som valid, ser det ut til å være en effekt for personer med beinmineraltetthet < 2,5 SD under gjennomsnittet. Det blir til sjuende og sist pasientene selv som må avgjøre om de oppfatter risikoreduksjoner på 6,5 % og 2,9 % over fire år som viktige.

### Bivirkninger

Verken i FIT I eller FIT II var det forskjell i forekomst av bivirkninger mellom placebo- og alendronatgruppene. Det ble gitt nøye instruksjon i begge gruppene i hvordan medikamentet skulle tas. Likevel kan vi ikke forvente at en slik studie alene vil kunne gi oss tilstrekkelig informasjon før det er gått mange år – vanligvis tar det lengre tid før ugunstige effekter manifesterer seg.

### Ekstern validitet

Ekstern validitet sier noe om det er grunnlag for å bruke det vurderte tiltaket i klinisk praksis (tab 1). Det er vanskelig å si om studiepopulasjonen er representativ for norske kvinner. Vi må derfor være varsomme med å konkludere med at alendronat vil ha samme effekt i norsk sammenheng som i denne studien. Et viktig forhold er om den mulige effekten (efficacy) påvist i studiepopulasjonen også vil gjøre seg gjeldende i en uselektert befolkning (effectiveness). Et annet forhold er at beintetthetsmålinger benyttes i denne studien for å selekere de kvinnene som kan ha effekt av alendronat. Det er mange vansker knyttet til presisjon og nøyaktighet av slike målinger (24). Vi vet derfor for lite om hvorvidt beintetthetsmålinger utført i en uselektert befolkning faktisk vil være en sikker prediktor med henblikk på hvilke kvinner som kan ha effekt av alendronat.

### Hovedkonklusjon

Konklusjonen vår er at studien tilfredsstillende de fleste kriteriene til intern validitet, bortsett fra at forfatterne i sin konklusjon legger lite vekt på hovedanalysen etter behandlingsintensjonsprinsippet, og i stedet vektlegger resultater fra subgruppeanalyserte data.

Vi mener det er vanskelig å akseptere subgruppeanalysen som godt nok grunnlag for å vurdere alendronatets plass i osteoporosebehandlingen, selv om det ser det ut til å være en effekt for personer med beinmineraltetthet < 2,5 SD under gjennomsnittet. Hvorvidt effektene som gjelder gruppen ”kliniske brudd” (NNT = 15) og gruppen ”vertebrale brudd” (NNT = 37) oppfattes som klinisk betydningsfulle, blir opp til den enkelte å avgjøre. Det er et verdispørsmål som ikke kan besvares ut fra kunnskapsbasert medisin alene. Avgjørende for vår konklusjon er svakhetene ved subgruppeanalysen. Det utelukker likevel ikke at leger kan drøfte forventede effekter av primærprofylakse med sin pasient dersom hun også gjøres oppmerksom på dokumentasjonens kvalitet og at hun eventuelt må finansiere medikamentet selv.

---

## Prioritering

Bør denne studien få konsekvenser for refusjonspunkt nr. 42 i blåreseptordningen? Nåværende ordlyd under blåresept pkt. 42 lyder: ”Etablert osteoporose (postmenopausal osteoporose og osteoporose med annen årsak). Merknader: Beinmasse 2,5 SD under gjennomsnittet og ett eller flere lavenergibrudd. Det er ikke krav om beintetthetsmåling.” Den vanligste tolkingen av dette punktet er at det må foreligge minst ett lavenergibrudd. Hvorvidt det i tillegg er målt beinmasse 2,5 SD under gjennomsnittet, tillegges ikke avgjørende betydning.

### Bør tilbudet gis prioritet?

For å vurdere om tilbudet ved den utvidede indikasjonen (ikke-etablert osteoporose) bør gis prioritet innen den offentlige helsetjenesten, har vi anvendt Lønning II-utvalgets fire kriterier for prioritering (25):

- –Er tilstanden alvorlig nok?
- –Er effekten av tiltaket stor nok?
- –Er effekten av tiltaket tilfredsstillende dokumentert?
- –Er tiltaket (rimelig) kostnadseffektivt?

Utvalget angav relativt presise kriterier for å definere grunnleggende helsetjenester, det vil si tilbud som skal ha høy prioritet. Kriteriene for utfyllende og lavt prioriterte tjenester var tenkt fastsatt gjennom arbeid i faggrupper. Vi benytter kriteriene for grunnleggende helsetjenester i denne sammenhengen og forutsetter at denne gruppen helsetjenester helt klart ligger innenfor den offentlige helsetjenestens ansvarsområde (tab 4).

---

### Tabell 4

Prioritetsgruppe I (Lønning II-utvalget) (25)

Grunnleggende helsetjenester
A Tilstand (minst ett av følgende vilkår må være oppfylt):

Grunnleggende helsetjenester
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Prognoseetap: Risikoen for å dø som følge av sykdom i løpet av fem år er større enn 5 – 10 %</li> <li>2. Nedsatt fysisk eller psykisk funksjonstilstand (eller stor risiko for slik nedsettelse): Varig og sterkt nedsatt evne til å utføre de gjøremål pasienten vanligvis utfører i sin hverdag (yrkesaktivitet, skolegang, husarbeid osv.), eller de gjøremål som det er naturlig at pasienter i denne aldersgruppen kan utføre</li> <li>3. Invalidiserende smerter som ikke reduseres tilstrekkelig ved bruk av ikke-reseptbelagte smertestillende medikamenter. En indikator på sterke smerter kan være varig nedsatt evne til å utføre arbeid og dagliglivets alminnelige aktiviteter (påkledning, hygiene, søvn, matlaging osv.)</li> <li>Med varig menes at tilstanden ikke kan forventes å bli bedre uten tiltak.</li> </ul>
B Forventet nytte (minst ett av følgende vilkår må være oppfylt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Økningen i sannsynlighet for femårsoverlevelse er større enn 5 – 10 % (absolutt risikoreduksjon)</li> <li>2. Forbedret fysisk eller psykisk funksjonstilstand: Hel eller delvis gjenopprettelse av tidligere helsetilstand</li> <li>3. Reduksjon av smerter som fører til bedret funksjonsnivå</li> <li>4. Pleie og omsorg som kan sikre tilstrekkelig næringsinntak, naturlige funksjoner, hygiene, påkledning og mulighet for ytre stimulering eller sosiale kontakter</li> </ul>
C Kostnadseffektivitet
Kostnadene bør stå i et rimelig forhold til tiltakets nytte

Grensen for alvorlighetsgrad går ved prognosetap svarende til femårsrisiko for død på mer enn 5 – 10 %, eller stor risiko for varig og sterkt redusert fysisk eller psykisk funksjonstilstand. Grensen for tilfredsstillende effekt går ved en prognosegevinst svarende til en forbedret femårsoverlevelse på mer enn 5 – 10 %.

### Er tilstanden alvorlig nok?

Tabell 2 viser at i den studerte populasjonen som fikk placebo (2 218 personer), ble om lag 14 % utsatt for et klinisk erkjent brudd. Hvorvidt dette er en høy risiko, er et vurderingsspørsmål. Et manifest brudd i ryggvirvler, håndledd eller lårhals er smertefullt og gir til dels betydelig funksjonsnedsettelse, spesielt hos de eldste kvinnene. En absolutt risiko på 14 % over fire år vil de fleste antakelig oppfatte som betydningsfull. Men for lårhalsbrudd, som kan ha alvorlige konsekvenser, er den absolutte risikoen i denne populasjonen kun 1,1 %. Etter vår vurdering tilfredsstiller ikke risikoen alvorlighetskriteriet som gjelder for grunnleggende helsetjenester, men muligens ett av kravene for utfyllende tjenester.

### Er effekten av tiltaket stor nok?

Den mest betydningsfulle effekten på kliniske brudd er omtalt ovenfor og gjelder kvinnene med lavest beinmasse tetthet. Den absolutte risikoreduksjonen er 6,5 %. Heller ikke denne effekten tilfredsstiller kravet for å komme inn under ”grunnleggende

helsetjeneste”, da redusert risiko for brudd ikke kan oppfattes som ekvivalent til ”reduisert femårmortalitet større enn 5 – 10 %”. Lønning II-utvalgets grense kan i denne sammenheng oppfattes som en kollektiv nyttevurdering.

### **Er effekten av tiltaket tilfredsstillende dokumentert?**

Som drøftet ovenfor tilfredsstillende dokumentasjonen kravene til kunnskapsbasert medisin. Selv om disse kravene kan synes strenge, vil det være naturlig å kreve ytterligere dokumentasjon før man kan si at dokumentasjonen er tilfredsstillende.

### **Er tiltaket kostnadseffektivt?**

Lønning II-utvalget satte som et ytterligere krav til prioritet at kostnadene skulle stå i et rimelig forhold til tiltakets nytte. Det samme kravet ble foreslått av ”blåreseptutvalget” (26). Det foreligger til nå ikke helseøkonomiske beregninger av FIT II-studien som kan avkrefte eller bekrefte dette forholdet. Helseøkonomiske studier basert på tidligere randomiserte studier hvor grupper med høyere risiko (etablert osteoporose) er vurdert, tyder på relativt lav kostnadseffektivitet av alendronat sammenliknet med andre tiltak (27, 28). Det foreligger med andre ord ingen overbevisende dokumentasjon på at ”kostnadene står i et rimelig forhold til tiltakets nytte”.

### **Hovedkonklusjon (prioritering)**

Vi mener at indikasjonen for refusjon på blåresept ikke bør utvides dersom Lønning II-utvalgets fire prioriteringskriterier legges til grunn. Hvorvidt alvorlighetsgraden eller risikoen for brudd for denne gruppen kvinner er stor nok, er i seg selv et vanskelig vurderings spørsmål. Dette kriteriet kan uansett ikke tillegges vekt uavhengig av forventet effekt av intervensjonen. Den forventede effekt, absolutt risikoreduksjon for en subgruppe på 6,5 %, er etter Lønning II-utvalgets kriterier ikke stor nok. Dertil kommer at dokumentasjonen for en slik effekt ikke er tilfredsstillende. Det kan ikke forsvares å benytte knappe helseressurser på tiltak med usikkert dokumentert effekt. I tillegg foreligger det verken grundige helseøkonomiske analyser eller beregninger som sannsynliggjør at dette er et tiltak som står i rimelig forhold til nytten.

---

## **Avsluttende bemerkninger**

Vi har drøftet om indikasjonen for alendronat bør utvides til også å gjelde kvinner uten etablert osteoporose. Etter vår vurdering bør ikke behandlingsindikasjonen utvides før det foreligger ytterligere og bedre dokumentasjon av effekt, også på viktige kliniske endepunkter som lårhalsbrudd. Dette er også konklusjonen i JAMAs lederartikkel, som ble publisert parallelt med FIT II-studien (29). Konklusjonen styrkes ytterligere dersom prioriteringsutvalgets kriterier også legges til grunn. Indikasjonen for refusjon på blåresept bør ikke utvides.

Begge sett av kriterier kan og bør diskuteres. Dersom alendronat med utvidet indikasjon likevel blir finansiert over offentlige budsjetter, imøteser vi argumenter som forholder seg til de fremlagte kriterier som vi mener alltid bør vurderes ved utvidelse av behandlingsindikasjoner.

---

## LITTERATUR

1. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA 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.
2. 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. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535 – 41.
3. Kopjar B, Bjørndal A. Forebygging av osteoporoserelaterte brudd med alendronat. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 518 – 9.
4. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I. Bruk av alendronat ved osteoporose – er det kostnadseffektivt? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2619 – 22.
5. Stavrum KL. Full krangel om legemidler. *Aftenposten* 11.11.1997.
6. Stavrum KL. Legemiddelfirma tapte i retten. *Aftenposten* 27.11.1997.
7. Stavrum KL. Hernes: – Uholdbar munnkurv. *Aftenposten* 15.11.1997.
8. Søreide O, Førde OH. Medisinsk metodevurdering – ny tvangstrøye eller forsvar for fagligheten? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4062.
9. Rawlins M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Excellence. *Lancet* 1999; 353: 1079 – 82.
10. Smith R. NICE: a panacea for the NHS? *BMJ* 1999; 318: 823 – 4.
11. Bonaiuti D, Shea B, Lovine R, Negrini S, Cranney A, Tugwell P et al. Exercise for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
12. Cranney A, Welch V, Tugwell P, Wells G, Adachi J, Guyatt G et al. Alendronate for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
13. Cranney A, Shea B, Wells G, Reginster J, Adachi R, Tugwell P. Calcitonin for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
14. Cranney A, Welch V, Tugwell P, Wells G, Adachi J, Guyatt G et al. Etidronate for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
15. Haguenaer D, Mirmiran S, Welch V, Adachi J, Shea B, Wells G et al. Fluoride therapy for osteoporosis (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
16. Shea B, Tugwell P, Wells G, Cranney A, Adachi R, Treleavin D et al. Calcium for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The

Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.

17. Tugwell P, Wells G, Shea B, Peterson J, Cranney A, Henry D et al. Hormone replacement therapy for osteoporosis in postmenopausal women (protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library. Issue 3 ed. Oxford: Update Software, 1999.
18. Søreide O. Reformert i det britiske helsevesen – paradigmeskifte, politisk retorikk eller utfordring for helseprofesjonene? Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 2375 – 9.
19. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1993; 270: 2598 – 601.
20. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994; 271: 59 – 63.
21. Klovning A, Norheim OF. Alendronate and fracture prevention. JAMA 1999; 282: 231.
22. Cummings SR, Black D, Barrett-Connor E, Scott J, Wallace RB. Alendronate and fracture prevention. JAMA 1999; 282: 324 – 5.
23. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med 1992; 116: 78 – 84.
24. 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.
25. Norges offentlige utredninger. Prioritering på ny – gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste. NOU 1997: 18. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
26. Norges offentlige utredninger. Piller, prioritering og politikk. NOU 1997: 7. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
27. Rosner A, Grima D, Torrance G, Bradley C, Adachi J, Sebaldt R et al. Cost effectiveness of multi-therapy treatment strategies in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Pharmacoeconomics 1998; 14: 559 – 73.
28. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Executive summary. Osteoporos Int 1998; 8 (suppl 4): 3 – 6.
29. Heaney RP. Bone mass, bone fragility, and the decision to treat. JAMA 1998; 280: 2119 – 20.

---

Publisert: 30. april 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

