

**Masteroppgave i Samfunnsfarmasi for graden Master i Farmasi
ved Universitetet i Tromsø**

**En legemiddeløkonomisk analyse av bisfosfonatet risedronat ved
forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert
osteoporose**



**Kari Øren
Våren 2008**

**Veiledere:
Jan Marcus Sverre og Frederik Kristensen**

Innholdsfortegnelse

Figuroversikt	7
Forkortelser og definisjoner	9
Sammendrag	11
1. Innledning	13
2. Bakgrunn	15
3. Dagens situasjon	19
3.1. Terapianbefaling.....	19
3.2. Indikasjon	20
3.3. Refusjon	20
4. Problemstilling	23
5. Beskrivelse av sykdommen	25
5.1. Osteoporose – definisjon	25
5.2. Epidemiologi	26
5.3. Etiologi og patogenese	26
5.4. Glukokortikoid-indusert osteoporose	27
5.4.1. Epidemiologi	27
5.4.2. Patogenese	28
5.4.3. Sammenheng mellom glukokortikoider og BMD	30
5.4.4. Sammenheng mellom BMD og bruddrisiko	30
5.4.5. Sammenheng mellom glukokortikoider og bruddrisiko.....	31
5.5. Osteoporosebrudd.....	32
5.5.1. Lårhalsbrudd.....	32
5.5.2. Underarmsbrudd.....	33
5.5.3. Vertebrale kompresjonsbrudd	33
6. Behandlingsalternativ ved glukokortikoid-indusert osteoporose	35
6.1. Ikke-medikamentelle tiltak.....	35
6.2. Medikamentell behandling	35
6.2.1. Anbefalt daglig inntak av vitamin D og kalsium	36
6.2.2. Bisfosfonater	36
6.2.3. Østrogen	37
6.2.4. Raloxifen	37
6.2.5. Tibolon	37
6.2.6. Parathyreoideahormon	37
6.2.7. Kalsitonin	38
7. Metoder for datainnsamling	39
7.1. Litteratursøk	39
7.1.1. Cochrane.....	39
7.1.2. Embase	39

7.1.3.	Medline.....	39
7.2.	Ressursforbruk ved vertebrale kompresjonsbrudd.....	40
7.3.	Enhetskostnader	40
8.	De kliniske studiene.....	41
8.1.	Etidronatstudier	41
8.2.	Risedronatstudier.....	41
9.	Beskrivelse av legemiddelet og bruksområde.....	43
9.1.	ATC-gruppe	43
9.2.	Indikasjon	43
9.3.	Farmakologi	43
9.3.1.	Virkningsmekanisme.....	43
9.3.2.	Absorpsjon	43
9.3.3.	Distribusjon	44
9.3.4.	Metabolisme	44
9.3.5.	Eliminasjon.....	44
9.3.6.	Interaksjoner.....	44
9.4.	Terapibeskrivelse ved behandling med risedronat	44
10.	Metode for analyse	45
10.1.	Beskrivelse	45
10.2.	Analysens tidsperspektiv.....	46
10.3.	Forutsetninger og begrensninger.....	46
	Analysen.....	46
	Antagelser.....	47
	Analysens kostnadsgrunnlag	47
	Begrensninger.....	47
11.	Beskrivelse av meta-analysen kostnadseffektanalysen bygger på.....	49
11.1.	Pasienter	49
11.2.	Studiedesign	50
11.3.	Inklusjons- og eksklusjonskriterier	51
11.4.	Endepunkt for effekt.....	51
11.5.	Statistisk analysering.....	52
11.6.	Resultater.....	52
11.7.	Bivirkninger	54
12.	Ressursbruk	57
12.1.	Legemidler	57
12.2.	Sykehus	58
12.3.	Lege.....	58
12.4.	Røntgen	58
12.5.	Fysioterapi	59
12.6.	Sykehjem	59
12.7.	Hjemmesykepleier/ hjelpepleier.....	59
12.8.	Reise	60
12.9.	Produksjonstap	60
12.10.	Samlet ressursbruk	60
12.10.1.	Postmenopausale kvinner.....	62

12.10.2.	Menn.....	63
13.	Kostnadsperspektiv og kostnader.....	65
13.1.	Legemidler	66
13.2.	Sykehus	67
13.3.	Lege	68
13.4.	Røntgen	69
13.5.	Fysioterapi	71
13.6.	Sykehjem	73
13.7.	Hjemmesykepleier/ hjelpepleier.....	74
13.8.	Reise	74
13.9.	Produksjonstap	75
14.	Resultater	77
14.1.	Postmenopausale kvinner	77
14.1.1.	Samlede kostnader.....	77
14.1.2.	ICER.....	78
14.2.	Menn.....	79
14.2.1.	Samlede kostnader.....	79
14.2.2.	ICER.....	80
15.	Sensitivitetsanalyse.....	81
	Effekt.....	81
	Legemiddelkostnader	81
	Sykehusinnleggelse	82
	Fysioterapi	82
	Sykehjem.....	82
	Reise	82
	Indirekte kostnader	82
	Legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse	83
	Effekt og legemiddelkostnader.....	83
	Effekt, legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse.....	83
	Halvering av alle andre kostnader enn legemiddelkostnadene	83
	Resultat av sensitivitetsanalysene	84
16.	Diskusjon.....	87
	Bakgrunn	87
	Problemstilling	87
	Metode og resultater	87
	Analysemetoden	88
	Klinisk studiegrunnlag og generaliserbarheten av resultatene	90
	Tidsperspektivet	91
	Valg av bisfosfonat.....	92
	Effektmål	93
	Vertebrale brudd vs QALYs	94
	Mangel på data vedrørende ressursbruk.....	95
	Sensitivitetsanalyser	98
	Andre legemiddeløkonomiske analyser	99
	Mulige oppfølginger.....	101

17. Konklusjon	103
18. Referanseliste	105
19. Vedlegg	109
Vedlegg 1	109
Vedlegg 2	111
Vedlegg 3	115
Vedlegg 4	123
Vedlegg 5	125
Vedlegg 6	129
Vedlegg 7	131
Vedlegg 8	133
Vedlegg 9	135
Vedlegg 10	137

Figuroversikt

Figur 1. Sammenhengen mellom terapianbefaling, godkjent indikasjon og refusjonsberettiget bruk av bisfosfonater

Figur 2. Patofysiologien bak glukokortikoid-indusert osteoporose.

Figur 3. Beslutningstre, 2000 glukokortikoidbrukere fordeles i to behandlingsarmer og følges i 12 måneder. I løpet av disse månedene utvikler glukokortikoidbrukerne enten brudd eller ikke brudd. Omtrent 1/3 av slike brudd er symptomatiske.

Forkortelser og definisjoner

ICPC	International classification of primary care (den internasjonale klassifikasjonen for primærhelsetjenesten)
ICD	International statistical classification of diseases and related health problems (den internasjonale klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer)
BMD	Bone mineral density (i gram/cm ²), BMC korrigert for knokkelstørrelsen
BMC	Bone mineral content (i gram)
DXA	Dual X-ray absorptiometry
SXA	Single X-ray absorptiometry
BMI	Body mass index
ICER	Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen
ATC	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (Anatomical Therapeutic Chemical), klassifikasjonssystem
GPRD	General Practice Research Database
GIO	Glukokortikoid-indusert osteoporose
IE	Internasjonale enheter
HRT	Hormone replacement therapy
CK	Kortikosteroider
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OTC	Over-the-counter
NNT	Number needed to treat
AUP	Apotekets utsalgspris
MVA	Merverdiavgift
DDD	Definert døgndose
ISF	Insatsstyrt finansiering
QUALY	Kvalitetsjustert leveår

BMI:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Kroppsvekt i kilo}}{(\text{kroppshøyde i meter})^2} = \text{kg/m}^2$$

ICER:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader behandlingsgruppe} - \text{kostnader kontrollgruppe}}{\text{Effekter behandlingsgruppe} - \text{effekter kontrollgruppe}}$$

DDD:

Den gjennomsnittlige døgndosen et voksent menneske bruker for legemidlets hovedindikasjon.

T-score:

Antall standardavvik en persons BMD ligger fra middelveien for BMD i normalpopulasjonen av friske kvinner i alderen 20 – 40 år.

Piggy-back:

Kostnader og effekter som fremkommer i en studie legges til grunn for å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for legemiddelet.

Sammendrag

Bakgrunn

Osteoporose er en systemisk skjelettsykdom med redusert beinmasse og endring i beinvevets mikroarkitektur, med økt risiko for brudd som følge. Den vanligste årsaken til sekundær osteoporose er peroral glukokortikoidbehandling og blant langtidsbrukere av glukokortikoider vil nærmere halvparten utvikle osteoporose og brudd. Glukokortikoider brukes ved en rekke autoimmune sykdommer, der sykdommen i seg selv ofte er disponerende faktor for osteoporose. Ved behandling med glukokortikoider er risiko for brudd til stede ved høyere BMD enn ved andre former for osteoporose. Behandling med legemidler som øker bentettheten bør derfor starte tidligere ved glukokortikoid-indusert osteoporose enn ved andre former for osteoporose.

Statens legemiddelverk anbefaler oppstart med bisfosfonater til alle som skal behandles med perorale glukokortikoider og som har T-score ≤ -1 , og/eller hvis flere risikofaktorer for utvikling av osteoporose ligger til grunn.

Det ytes ikke generell refusjon for forebyggende behandling med bisfosfonater ved glukokortikoid-indusert osteoporose.

Problemstilling

Hensikten med oppgaven er å utføre en kostnadseffektivitetsanalyse av bisfosfonatet risedronat ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, ICER, er beregnet ved sammenligning av risedronat og placebo ved glukokortikoid-indusert osteoporose. Det er utført en analyse for postmenopausale kvinner og en for menn. Analysen gir grunnlag for vurdering om hvorvidt forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med risedronat kan være en god utnyttelse av samfunnets begrensede ressurser til helse.

Materiale og metode

En meta-analyse av Wallach et al. har påvist signifikant forskjell i BMD og andel vertebrale kompresjonsbrudd ved bruk av risedronat sammenlignet med placebo for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Det er utført en piggy-back analyse av meta-analysen av Wallach et al. etter retningslinjer utarbeidet av Statens legemiddelverk. ICER er beregnet for kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd. Norske retningslinjer for behandling av osteoporotiske brudd er brukt som grunnlag for

ressursberegning ved symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd. Det er brukt norske enhetskostnader ved utregning av utgiftene for ressursbruket.

Resultat

For postmenopausale kvinner er kostnad per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd 21 105 kroner. For menn er kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd 15 269 kroner.

Sensitivitetsanalysene viser at de parameterne som har størst påvirkning på endring i ICER er kostnader og effekt av risedronat.

Konklusjon

Det kan være rimelig å anse forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med risedronat for kostnadseffektivt både for postmenopausale kvinner og for menn.

1. Innledning

Denne mastergradsoppgaven tar for seg forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Pasienter som behandles langvarig med perorale glukokortikoider har betydelig forhøyet risiko for å utvikle eller forverre osteoporose. Disse pasientene har derfor et klart medisinsk behov for forebygging og/eller behandling av denne lidelsen

Forhold knyttet til de medisinsk godkjente indikasjonene og nåværende refusjonsbetingelser medfører at disse pasientene har begrenset tilgang til forhåndsgodkjent finansiering av forebygging eller behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose i tråd med gjeldende terapianbefalinger.

Det er behov for grunnlag som kan bidra til vurderinger av hvorvidt forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med bisfosfonater kan være en god utnyttelse av samfunnets begrensede ressurser til helse.

Denne mastergradsoppgaven er derfor bygget opp som en legemiddeløkonomisk analyse som sammenligner kostnadseffektiviteten av å behandle den aktuelle pasientgruppen med og uten bisfosfonater. Oppgaven er bygget opp i tråd med gjeldende norske retningslinjer for gjennomføringen av slike analyser[1].

2. Bakgrunn

Osteoporose er definert som en systemisk skjelettsykdom, karakterisert ved lav beinmasse og endret mikroarkitektur med nedsatt knokkelstyrke og økt risiko for brudd som følge[2]. Den kliniske manifestasjonen av osteoporose er lavenergibrudd som vertebrale brudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd.

Verdens helseorganisasjons definisjon av osteoporose er beinmasse 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner, mens etablert osteoporose er definert for tilsvarende beinmasse men med tillegg av ett eller flere lavenergibrudd, osteoporosebrudd[3].

De viktigste risikofaktorer for utvikling av osteoporose er kvinnelig kjønn, høy alder, lavenergibrudd etter fylte 50 år og langvarig peroral glukokortikoidbehandling (> 3 måneder). Det er også vist sammenheng mellom lav BMI, tidlig menopause, sykdomstilstander som kan påvirke risikoen og økt falltendens og utviklingen av osteoporose[4].

Glukokortikoider benyttes som immunsupprimerende og antiinflammatoriske legemidler ved en rekke sykdommer, blant annet revmatiske sykdommer, inflammatoriske tarmsykdommer, astma og ved organtransplantasjon. Langtidsbehandling med moderate til høye doser av glukokortikoider er forbundet med et tap av bentetthet og økt risiko for osteoporose og brudd. Mekanismen bak beintapet er ikke helt klarlagt, men det skjer blant annet gjennom hemmende effekt av beindannelse, en lett økning av beinresorpsjonen, redusert absorpsjon av kalsium i tarmen og økt risiko for hypogonadisme[5]. Kjønnshormoner, spesielt det kvinnelige kjønnshormonet østrogen, hemmer rekruttering av nye osteoklaster, og virker dermed hemmende på nedbrytningen av beinvev. Hvis denne hemmende effekten fjernes kan dette føre til utvikling av osteoporose[6].

I terapianbefalingen ”Behandling av osteoporose for å forebygge brudd” utgitt av Statens legemiddelverk i 2004, anbefales det at behandling med bisfosfonat bør gis til alle pasienter som står på peroral glukokortikoidbehandling, og som allerede har hatt et lavenergibrudd. Til pasienter uten tidligere brudd anbefales det oppstart med bisfosfonat ved beinmasse ≤ 1 standardavvik under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner og menn. Hvis beintetthetsmåling ikke kan foretas anbefales likevel oppstart av bisfosfonatbehandling hvis

flere andre risikofaktorer er tilstede. Det anbefales også at behandlingen bør fortsette så lenge pasienten medisineres med glukokortikoider.

Bisfosfonater refunderes etter den gamle blåreseptforskriftens § 9 punkt 42, Etablert osteoporose og etter den nye blåreseptforskriftens § 2 L95, Osteoporose, for ICPC, og M80, Osteoporose med patologisk brudd, for ICD. Vilkår for refusjon er beinmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner og menn ($T\text{-score} \leq -2,5$), og ett eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd).

Det betyr at en del pasienter som står på peroral glukokortikoidbehandling og som bør behandles med bisfosfonat i tråd med terapianbefalingene utgitt av Statens legemiddelverk ikke vil få denne behandlingen refundert på grunn av refusjonsvilkåret knyttet til behandling av etablert osteoporose for refusjon med bisfosfonater.

Det er tre bisfosfonater som det ytes generell refusjon for på blå resept dersom vilkårene er oppfylt. Det er Fosamax® (alendronat), som er det bisfosfonatet med høyest markedsandel og eneste bisfosfonat med generisk konkurranse og som dermed er underlagt trinnpris. Videre er det Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) og Optinate® (risedronat). Av de tre bisfosfonatene som det ytes generell refusjon for er det kun Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) og Optinate® (risedronat) som har godkjent medisinsk indikasjon som spesifikt omfatter glukokortikoid-indusert osteoporose i tillegg til postmenopausal osteoporose, men også her er indikasjonen avgrenset til postmenopausale kvinner som behandles med glukokortikoider. Fosamax® (alendronat) 10 mg tabletter har indikasjon for behandling av etablert osteoporose hos menn.

I indikasjonen for Optinate® (risedronat) står det om glukokortikoid-indusert osteoporose: ”Opprettholde eller øke benmassen hos postmenopausale kvinner som står på langvarig (mer enn 3 måneder) og systemisk behandling med kortikosteroider ved doser $\geq 7,5$ mg/dag av prednison eller tilsvarende”. I indikasjonen for Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) heter det: ”Profylakse mot kortikosteroidindusert reduksjon i benmassen hos postmenopausale kvinner”.

Dette betyr at begge disse bisfosfonatene kun er indisert til bruk for postmenopausale kvinner som står på langvarig behandling med perorale glukokortikoider. Behandling kan være

indisert uavhengig av hvorvidt de postmenopausale kvinnene har etablert osteoporose eller ikke.

Det er forskjeller med hensyn til de medisinske godkjente indikasjonene for disse tre bisfosfonatene. Dette medfører at det også er forskjeller i refusjonsberettiget bruk mellom legemidlene:

- Fosamax® (alendronat): ”Etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for virvelfrakture. Behandling av etablert osteoporose hos menn.”
- Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium): ” Etablert postmenopausal osteoporose med høy risiko for virvelfrakture.”
- Optinate® (risedronat): ”Behandling av etablert postmenopausal osteoporose for å redusere risiko for lårhalsbrudd og virvelfrakture.”

Vilkåret for refusjon som beskrevet over, er knyttet til osteoporosens alvorlighetsgrad, og er likt for de tre legemidlene.

Det er altså en uoverensstemmelse mellom terapianbefalingen utgitt av Statens legemiddelverk for behandling av glukokortikoidindusert osteoporose, indikasjon for behandling med de ulike bisfosfonatene og vilkår for refusjon av disse (tabell 1.1).

Tabell 1.1 Forskjellen mellom terapianbefaling, refusjon og indikasjon for postmenopausale kvinner, premenopausale kvinner og menn.

	Terapianbefaling	Refusjon	Indikasjon
Postmenopausale kvinner med brudd	+	+	+
Postmenopausale kvinner uten brudd	+	-	+
Premenopausale kvinner	+	-	-
Menn med brudd	+	+	+
Menn uten brudd	+	-	-

*Gjelder kun Fosamax® (alendronat)

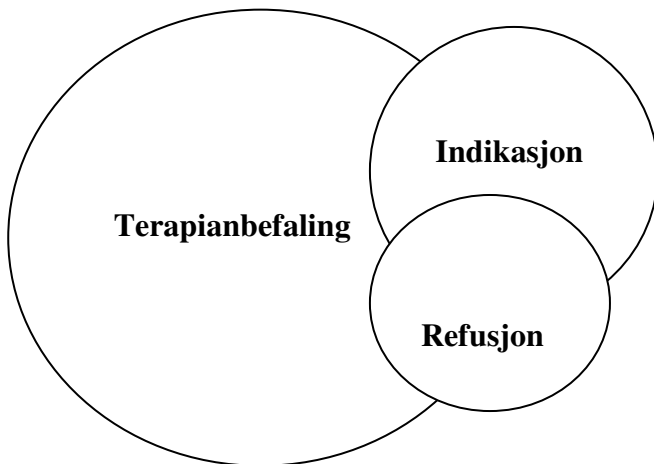
Statens legemiddelverk anbefaler å starte med bisfosfonater hvis flere risikofaktorer ligger til grunn og/eller hvis benmassen er T-score -1 eller mindre for pasienter som medisineres med glukokortikoider. Dette gjelder alle pasienter som skal behandles med perorale

glukokortikoider og er ikke spesifisert spesielt til bare å gjelde postmenopausale kvinner, som indikasjonen omfatter. Terapianbefalingen synes derfor ikke å være i tråd med de medisinske godkjente indikasjonene for bisfosfonater. Ingen av bisfosfonatene med markedsføringstillatelse i Norge har indikasjon som omfatter forebygging eller behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos menn og premenopausale kvinner.

Bisfosfonater dekkes kun på blå resept ved etablert osteoporose, dette betyr at legemidlene bare dekkes hvis pasienten har en T-score på $\leq -2,5$ i forhold til friske unge voksne kvinner og menn, i tillegg til ett eller flere brudd. Det er, som nevnt tidligere, tre bisfosfonater som dekkes direkte på blå resept dersom vilkårene for refusjon er oppfylt, og bare to av disse omfatter glukokortikoid-indusert osteoporose, og da bare hos postmenopausale kvinner. Det gis ikke refusjon utenfor indikasjon, noe som tilsier at menn og premenopausale kvinner som skal starte langvarig behandling med perorale glukokortikoider selv må betale for forebyggende behandling med bisfosfonater, selv om slik behandling er anbefalt av Statens legemiddelverk.

3. Dagens situasjon

Det er tre forhold som særlig vil påvirke den faktiske tilgangen til forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose i Norge i dag (figur 1).



Figur 1. Sammenhengen mellom terapi anbefaling, godkjent indikasjon og refusjonsberettiget bruk av bisfosfonater

Terapi anbefalingen favner over en større gruppe mennesker enn indikasjon og refusjon ved behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose.

3.1. Terapi anbefaling

Terapi anbefalingen omfatter både forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos både menn og kvinner uavhengig av menopausal status. I terapi anbefalingen "Behandling av osteoporose for å forebygge brudd" utgitt av Statens legemiddelverk i 2004 står det under avsnittet "Glukokortikoid-indusert osteoporose": "Behandling med bisfosfonat bør gis til alle pasienter som allerede har hatt et lavenergi brudd (anbefalingsgrad A). Til pasienter uten tidligere brudd anbefales bente tthetsmåling og oppstart med bisfosfonat ved T-score ≤ -1 standardavvik. Dersom man ikke har mulighet for bente tthetsmåling kan behandling likevel sterkt overveies avhengig av øvrige risikofaktorer." [4]

Det er med andre ord anbefalt oppstart av behandling med bisfosfonater til alle pasienter som behandles med systemiske glukokortikoider dersom det ligger flere risikofaktorer til grunn. Det anbefales at behandling med bisfosfonat bør fortsette så lenge pasienter bruker glukokortikoider.

3.2. Indikasjon

De tre bisfosfonatene som det ytes generell refusjon for har ulike indikasjoner.

Fosamax® (alendronat) er bare indisert ved etablert postmenopausal osteoporose og etablert osteoporose hos menn. Forebyggende behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose er dermed ikke indisert for bruk av Fosamax® (alendronat).

Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) og Optinate® (risedronat) er indisert både ved etablert postmenopausal osteoporose og som forebyggende behandling ved økt fare for vertebrale frakturer hos postmenopausale kvinner, og som profylakse for postmenopausale kvinner som skal behandles med glukokortikoider i mer enn 3 måneder. Man kan altså ikke behandle menn eller premenopausale kvinner som skal bruke glukokortikoider i mer enn 3 måneder med verken Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) eller Optinate® (risedronat), da slik behandling kun er indisert for postmenopausale kvinner.

Konsekvenser av medisinsk godkjente indikasjoner

- De medisinsk godkjente indikasjonene for de tre bisfosfonatene som det ytes generell refusjon for er for kvinner avgrenset til de som er postmenopausale.
- Det er ikke samsvar mellom Legemiddelverkets terapianbefalinger for bisfosfonater ved langvarig behandling med glukokortikoider, som er uavhengig av kjønn og menopausal status og de medisinsk godkjente indikasjonene.

3.3. Refusjon

Vilkår for refusjon er, som nevnt ovenfor, definert som ved etablert osteoporose, det vil si beinmasse 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge voksne kvinner og menn, og ett eller flere lavenergi-brudd.

I tillegg til vilkår må refusjonsberettiget bruk imøtekommes for å få behandling med bisfosfonat dekket ved forhåndsgodkjent refusjon. Det er bare Fosamax® (alendronat) som har refusjonsberettiget bruk som favner over menn i tillegg til postmenopausale kvinner. Refusjonsberettiget behandling med Didronate 400 mg + Calcium 500 mg® (etidronat og kalsium) og Optinate® (risedronat) er avgrenset til postmenopausale kvinner med etablert osteoporose.

Dersom menn har etablert osteoporose får de dermed bare dekket behandling med Fosamax® (alendronat), og siden årsaken til etablert osteoporose ikke er gitt kan dette omfatte glukokortikoid-indusert osteoporose. Men i følge vilkårene må et brudd ha forekommet og pasienten må ha T-score $\leq -2,5$, da forebyggende behandling ikke kvalifiserer til refusjonsberettiget bruk.

Premenopausale kvinner har ikke tilgang til forhåndsgodkjent refusjon for behandling med glukokortikoider etter gjeldende regler, da refusjonsberettiget bruk kun gjelder etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner. Dette innebærer at selv om en premenopausal kvinne har etablert osteoporose med en T-score på mindre eller lik 2,5 standardavvik under friske, unge kvinner, og ett eller flere lavenergibrudd vil ikke dette kvalifisere til at behandling med bisfosfonat dekkes på blå resept.

Konsekvenser av betingelser for forhåndsgodkjent refusjon

- Premenopausale kvinner innfrir ikke betingelsene for refusjon for verken forebygging eller behandling med bisfosfonater.
- Menn innfrir betingelser for refusjon kun for Fosamax® (alendronat) ved etablert osteoporose, men forebyggende behandling vil ikke kunne dekkes på blå resept heller for menn.
- Postmenopausale kvinner må ha etablert osteoporose for å kunne behandles med bisfosfonater og da kan alle tre bisfosfonater som det ytes refusjon for benyttes.
- Forebyggende behandling ved glukokortikoid-indusert osteoporose ytes det altså ikke refusjon for, på tross av at legemiddelverket anbefaler behandling med bisfosfonater ved bruk av glukokortikoider.

4. Problemstilling

Problemstillingen i denne mastergradsoppgaven er å analysere hvorvidt risedronat utgjør et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos postmenopausale kvinner som skal behandles med perorale glukokortikoider i minst 12 måneder. Dette gjøres ved å beregne den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, ICER, for risedronat, kalsium og vitamin D sammenlignet med placebo, kalsium og vitamin D basert på tilgjengelig klinisk dokumentasjon av behandlingseffekten av risedronat i den aktuelle pasientpopulasjonen. Resultatet er presentert som kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd, og gir en indikasjon på hvorvidt risedronat er refusjonsverdig ut fra et kostnadseffektivitets perspektiv ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos postmenopausale kvinner.

Det er også gjennomført en tilsvarende analyse der ICER er beregnet ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos menn. Det vil i prinsippet si ved behandling utenfor indikasjon og vilkår for refusjon, men i tråd med Legemiddelverkets terapianbefalinger.

Et overordnet kriterium for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon av et legemiddel er at kostnadene ved bruk av legemiddelet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Hensikten med denne analysen er å bidra til et grunnlag for å vurdere hvorvidt dette kriteriet er oppfylt ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med bisfosfonater. Det er risedronat og etidronat som har medisinsk godkjent indikasjon innenfor området som står i fokus for denne analysen, og disse utgjør dermed de mest relevante behandlingsalternativene for analysen. Av de to alternativene har risedronat en betydelig større markedsandel enn etidronat[7] og har klinisk dokumentasjon som er velegnet for den planlagte analyseformen.

5. Beskrivelse av sykdommen

5.1. Osteoporose – definisjon

Osteoporose defineres som en systemisk skjelettsykdom med redusert mengde beinmasse og endringer av beinvevets mikroarkitektur, med økt risiko for brudd som følge[2]. Beinvevets sammensetning er normal, men mengden beinvev er så redusert at skjelettets styrke er alvorlig svekket. Brudd kan derfor oppstå på grunn av små ytre påvirkninger eller som følge av kroppens vekt[8]. Den kliniske manifestasjonen av osteoporose er slike lavenergibrudd. Betegnelsen etablert osteoporose brukes hvis det foreligger lavenergibrudd i tillegg til osteoporose. De vanligste formene for brudd er virvelbrudd, lårhalsbrudd og underarmsbrudd[4]. Osteoporotiske brudd i ryggrad, underarm og overarmsbeinet er assosiert med økt sykkelighet, men de mest alvorlige konsekvenser av brudd skjer hos pasienter med brudd i hofta. Hoftebrudd er assosiert med en signifikant økning i mortalitet, spesielt hos de eldre[9].

Verdens helseorganisasjon utarbeidet i 1994 en definisjon av osteoporose som gjelder for kvinner av kaukasisk opprinnelse[3]:

- Normal beinmasse
 - Beinmasse (BMD/BMC) større eller lik 1 standardavvik under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner (T-score > -1)
- Lav beinmasse (osteopeni)
 - Beinmasse (BMD/BMC) i området mellom 1 og 2,5 standardavvik under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner (-1 > T-score > -2,5)
- Osteoporose
 - Beinmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner (T-score = -2,5 eller mer)
- Etablert osteoporose
 - Ofte kalt uttalt eller klinisk manifest osteoporose
 - Beinmasse (BMD/BMC) 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet til friske, unge, voksne kvinner og et eller flere lavenergibrudd (osteoporosebrudd + T-score ≤ -2,5)

Beinmassedefinisjonen bygger på måling med DXA i lårhals eller rygg, eller måling med SXA i håndledd. Osteoporose betraktes ut fra denne definisjonen som en risikofaktor for brudd og ikke som en sykdom i seg selv.

Denne definisjonen av osteoporose er basert på epidemiologiske data fra en populasjon postmenopausale kvinner, hvor 50 % hadde hatt et eller flere lavenergibrudd. Disse kriteriene som WHO har satt var i utgangspunktet ikke ment til å overføres til friske, premenopausale kvinner, kvinner av annen rase, unge menn eller barn. Uavhengig av dette er lav beinmasse tetthet hos ethvert individ den viktigste faktoren for å kunne forutsi lavenergibrudd[10].

WHOs osteoporosedefinisjon har i dag fått allmenn anvendelse og blir i mangel av andre definisjoner også brukt for andre grupper enn de den egentlig var ment for, som menn og andre etniske grupper og ved sekundære former for osteoporose[11].

5.2. Epidemiologi

Norge ligger på verdenstoppen i forekomst av både underarms-, ryggvirvel- og lårhalsbrudd. En av to kvinner og en av fire menn over 50 år vil få et osteoporotisk brudd i løpet av sin resterende levetid[12]. Årlig forekommer det ca. 9 000 hoftebrudd og ca 15 000 håndleddsbrudd i Norge. Anslagsvis har 140 000 norske kvinner forandringer i ryggen som kan være forårsaket av kompresjonsbrudd, men man vet ikke hvor mange av disse pasientene med brudd som har osteoporose (T-score $\leq -2,5$)[13].

I en undersøkelse fra Oslo fant man at 14 – 36 % av kvinner over 50 år hadde osteoporose, avhengig av hvor i skjelettet man målte. Overført til den norske befolkning vil dette tilsvare 96 000 – 255 000 kvinner[14].

5.3. Etiologi og patogenese

Etter at skjelettet er ferdig utviklet gjennomgår beinvevet en kontinuerlig remodellering som medvirker til å opprettholde den biomekaniske styrken. Den maksimale beinmassen oppnås ved 20-30 års alder hos både kvinner og menn. Deretter minker beinmassen kontinuerlig på grunn av en ubalanse i remodelleringsprosessen ved at benresorpsjonen er større enn nydannelsen av ben[4].

Osteoporose kan være primær eller sekundær. Primær osteoporose deles inn type 1, som er postmenopausal osteoporose, og type 2 som er senil osteoporose, og idiopatisk osteoporose,

som er osteoporose som oppstår før 50 års alder. Postmenopausal osteoporose assosieres med østrogenmangel etter menopausen hos kvinner, og utgjør den vanligste formen for osteoporose[15].

Sekundær osteoporose skyldes underliggende sykdom og/eller legemiddelbruk. Sykdommer som kan forårsake osteoporose er for eksempel gastrointestinale sykdommer som ulcerøs kolitt og Chrons sykdom og bindevevssykdommer som reumatoid artritt. Legemidler som kan gi osteoporose er for eksempel glukokortikoider og antiepileptika[15]. Den vanligste formen for sekundær osteoporose er glukokortikoid-indusert osteoporose[16].

5.4. Glukokortikoid-indusert osteoporose

Glukokortikoider brukes ved en rekke forskjellige sykdommer. De vanligste er astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, inflammatoriske tarmsykdommer, revmatiske sykdommer, ulike hudsykdommer (autoimmune sykdommer) og som immunosuppressiv behandling ved organtransplantasjoner.

Risikoen for utvikling av glukokortikoid-indusert osteoporose er avhengig av dose, lengde på behandling og om behandlingen gis kontinuerlig eller i kurer[17].

5.4.1. Epidemiologi

Studier gjort på en populasjon i nordøst-Island viste at 0,72 % av innbyggerne var langtidsbrukere av perorale glukokortikoider[18]. Dette samsvarer med en studie gjort med data hentet fra GPRD i Storbritannia, som fant at det til enhver tid var 0,9 % av populasjonen som brukte perorale glukokortikoider, og at prevalensen økte ved økende alder[19].

Omgjort til norske tall vil dette tilsvare en brukergruppe på 42 382 pasienter (beregnet ut fra befolkningsgrunnlag i 2007 og 0,9 % brukere).

Perorale glukokortikoider registrert i Norge er Medrol® (metylprednisolon), Prednisolon® (prednisolon) og Cortison® (kortison). Søk i reseptregisteret viser at det i 2007 var 140 848 personer som minst én gang i løpet av året hentet ut en resept på perorale glukokortikoider[20]. Dette sier i seg selv lite om langtidsbruk, men en beregning av antall DDD per bruker kan gi en liten antydning av gjennomsnittlig varighet av behandling. Antall uthentede DDD per bruker for Prednisolon® (prednisolon) var 130 i 2007. Dette kan antyde at den ”gjennomsnittlige bruker” av dette legemiddelet er langtidsbruker (definert som > 3 måneders bruk).

Antall uthentede DDD per bruker for Cortison® (kortison) var 437, noe som antyder at den gjennomsnittlige legemiddelbruker bruker mer enn én DDD per dag, siden det forventes at det brukes en DDD per dag og det er 365 dager i ett år, og det kan antyde at legemiddelet gjennomsnittlig brukes over en lengre periode.

Antagelsene er imidlertid beheftet med stor usikkerhet da det vil være store variasjoner i doseringsregimer. Noen pasienter bruker legemiddelene i høye doser over korte perioder, mens andre igjen vil være langtidsbrukere. En definert døgndose defineres ut fra den gjennomsnittlige døgndosen et voksent menneske bruker innenfor legemiddelets hovedindikasjon. Glukokortikoider brukes som beskrevet ovenfor for en rekke forskjellige sykdommer, og doseringen av legemiddelet fra pasient til pasient og fra sykdom til sykdom vil variere veldig. Det er derfor diskutabelt om disse tallene gir grunnlag for å si noe om langtidsbruk av perorale glukokortikoider.

Tabell 5.1 Bruk av perorale glukokortikoider, tall fra reseptregisteret, 2007[20]

Legemiddel	ATC-gruppe	DDD [21]	Antall brukere	Befolknings-grunnlag	Omsetning i DDD	DDD per bruker
Medrol® (metyl- prednisolon)*	H02A B04	7,5 mg	9 562	4 709 155	1 110 490	116
Prednisolon® (prednisolon) **	H02A B06	10 mg	128 834	4 709 155	16 708 444	130
Cortison® (kortison)**	HO2A B10	37,5 mg	2 452	4 709 155	1 072 274	437
SUM			140 848			

*Inkludert i tallene er metylprednisolon til injeksjon, Depo-Medrol® og Solu-Medrol®

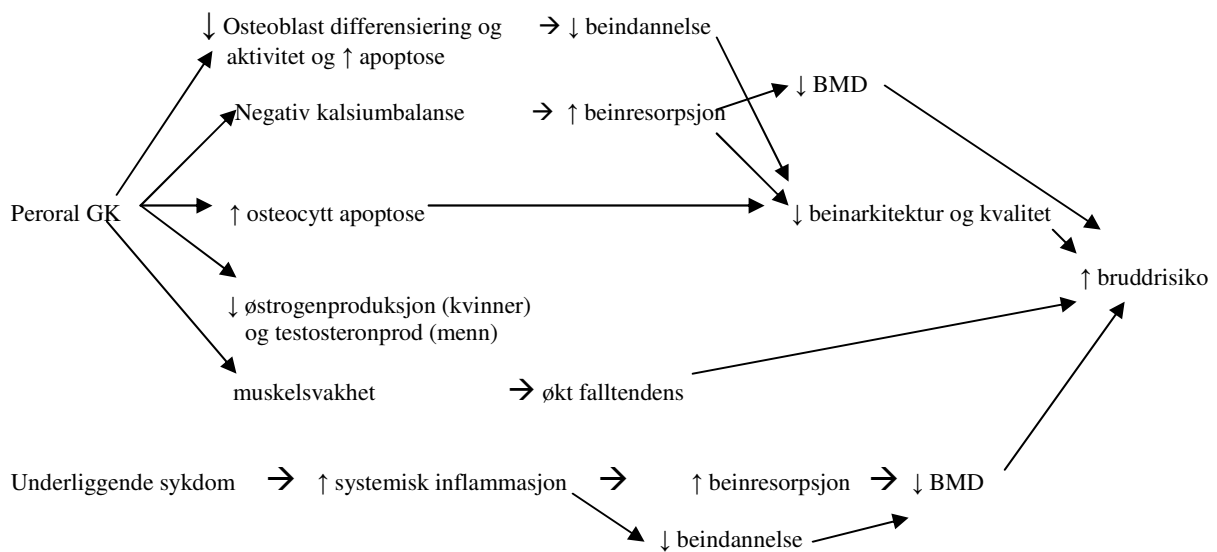
**Kun i tablettform

5.4.2. Patogenese

Den vanligste årsaken til sekundær osteoporose er peroral glukokortikoidbehandling[16]. Årsakene til at glukokortikoider induserer tap av beinmassen er komplekse og ikke helt klarlagt[22]. Hovedeffektene på skjelettet er en reduksjon i nydannelsen av beinmassen og uendret eller økt beinresorpsjon[23]. Man tror at glukokortikoider direkte påvirker differensiering, aktivitet og livsløpet til osteoblastene og osteocytene[24]. De hemmer også

uttrykket av gener som er viktige for bendannelsen[25]. I tillegg til dette hemmer peroral bruk av glukokortikoider kalsiumabsorpsjonen, produksjon av kvinnelige og mannlige kjønnshormoner og glukokortikoidbruk kan forårsake muskelsvakhet, noe som gir en økt fare for fall[5], og dermed økt fare for brudd.

Trabekulært beinvev påvirkes i større grad enn kortikalt beinvev, med en nedgang i BMD og beinkvalitet som skjer raskt i løpet av de første seks måneder av behandling[26].



Figur 2. Patofysiologien bak glukokortikoid-indusert osteoporose som kan medføre økt risiko for brudd[5]

Blant langtidsbrukere av glukokortikoider vil nærmere halvparten utvikle osteoporose og osteoporotiske brudd[27].

Den underliggende sykdommen som er årsak til bruk av glukokortikoider bidrar også til tap av beinmasse og endringer i beinvevets mikroarkitektur. Dette gjelder lidelser som for eksempel revmatoid artritt, gastrointestinale sykdommer med malabsorpsjon og KOLS[28]. Det er rapportert blant eldre menn med obstruktiv lungesykdom en prevalens av vertebrale deformeringer på 63 % ved langvarig behandling med glukokortikoider, men så mye som 49 % uten glukokortikoider[29]. I tråd med dette fant Iqbal et al. en signifikant økt risiko for osteoporose hos 44 pasienter med KOLS som ikke hadde blitt behandlet med glukokortikoider[30].

Det er flere årsaker som kan forklare sammenhengen mellom KOLS og osteoporose. Røyking er en kjent årsak til KOLS, og også en risikofaktor for osteoporose. Pasienter som har KOLS kan gå ned i vekt og miste muskelmasse som en konsekvens av immobilitet som medfølger sykdommen[31], noe som øker faren for fall og mindre ”polstring” om fall skulle forekomme, og dermed en økt fare for brudd. Ved revmatoid artritt vil nedsatt fysisk aktivitet og funksjon og betennelsessykdommen i seg selv spille en rolle i utviklingen av osteoporose i tillegg til bruken av glukokortikoider[32].

5.4.3. Sammenheng mellom glukokortikoider og BMD

Det er to hovedfaktorer som påvirker graden av tap av beinmasse ved bruk av glukokortikoider. Det er mengden glukokortikoider som blir brukt og varighet av bruk. Daglig dose og perioden for bruk av glukokortikoider bør derfor bli holdt til et minimum[10].

En systematisk gjennomgang av litteraturen utført av Kanis et al.[9] avdekket at det er vanskelig å finne en klar dose-respons effekt av glukokortikoiders påvirkning av BMD. Det er med andre ord vanskelig å forutsi hvor mye BMD vil påvirkes av glukokortikoidbruk for den enkelte pasient. Data fra GPRD indikerer imidlertid en dose-respons ut fra at risiko for brudd øker ved økende dose glukokortikoider.

5.4.4. Sammenheng mellom BMD og bruddrisiko

Data indikerer at BMD predikerer risiko for beinbrudd på lik linje med at blodtrykk predikerer risiko for hjerneslag, og bedre enn serum kolesterol forutsier risiko for hjerteinfarkt[27].

Alder, kjønn og BMD er de sterkeste risikofaktorene for hoftebrudd. Disse faktorene er til dels uavhengige av hverandre, slik at absolutte verdier for BMD har forskjellig betydning ved forskjellig alder. Høy alder utgjør en større risiko for brudd enn BMD. For samme BMD er det mer enn to ganger så stor risiko for brudd blant de som er 85 år enn for de som er 55 år (tabell 5.2)[33].

Flere studier indikerer at risiko for brudd øker med en faktor på 1,4 – 2,6 for hvert standardavvik nedgang i BMD[27]. Nøyaktigheten av risikoberegning forbedres ved sted-spesifikke målinger av BMD. Best mulig prediksjon av risiko for underarmsbrudd oppnås på grunnlag av målinger i underarmen og tilsvarende for hoftebrudd burde BMD måles i hofta[34].

Tabell 5.2 Ti års sannsynlighet for å få et osteoporotisk brudd (hofte, rygg, skulder) hos menn og kvinner ut fra alder og T-score[33]

Kjønn/ Alder	T-score						
	+ 1	0	- 1	- 2	- 2,5	- 3	- 4
Menn							
45	1,5	2,3	3,4	5,1	6,3	7,7	11,4
55	1,9	3,0	4,6	7,0	8,6	10,6	16,0
65	3,0	4,3	6,2	8,8	10,4	12,4	17,4
75	4,1	6,3	9,6	14,4	17,5	21,2	30,4
85	5,3	7,5	10,4	14,3	16,7	19,5	26,1
Kvinner							
45	1,8	2,8	4,3	6,6	8,1	10,0	15,0
55	2,6	4,1	6,7	10,7	13,4	16,8	26,0
65	4,0	6,3	10,0	15,6	19,3	23,9	35,5
75	4,2	7,0	11,8	19,4	24,5	30,8	46,2
85	4,5	7,4	12,0	19,1	23,8	29,4	42,7

5.4.5. Sammenheng mellom glukokortikoider og bruddrisiko

Ved behandling med glukokortikoider forekommer risiko for brudd ved høyere beintetthetsverdier enn ved andre former for osteoporose (postmenopausal osteoporose)[4].

En stor studie fra Storbritannia viste at behandling med perorale glukokortikoider selv med små doser og kort varighet ga en signifikant økning i bruddrisiko både for vertebrale og ikke-vertebrale brudd. Bruddrisiko var økt allerede 3 måneder etter oppstart av glukokortikoidbehandling, og selv doser under 2,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) daglig var assosiert med en risiko for vertebrale brudd på 1,55 (1,20 – 2,01) i forhold til ikke-brukere. Risiko for brudd økte med økende daglig dose glukokortikoider, og en daglig dose på mer enn 7,5 mg prednisolon (eller tilsvarende) ga en risiko for vertebrale brudd på 5,18 (4,25 – 6,31) (tabell 5.3)[35].

van Staa et al.[36] har gjennomført en studie der de sammenlignet placebogrupeer i randomiserte kontrollerte studier gjort på risedronat ved glukokortikoid-indusert osteoporose, med placebogrupeer ved randomiserte kontrollerte studier utført på postmenopausale kvinner med osteoporose som ikke ble behandlet med glukokortikoider. De fant da at brukerne av

glukokortikoider hadde en relativ risiko for brudd på 5,67 (2,57 – 12,54) i forhold til ikke-brukere av glukokortikoider (postmenopausale kvinner). Dette til tross for at pasientene som brukte glukokortikoider var yngre, hadde høyere BMD ved baseline og færre prevalente brudd enn ikke-brukerne. Økt risiko for brudd var til stede hos glukokortikoidbrukerne uavhengig av om de hadde osteoporose. Blant glukokortikoidbrukerne var daglig glukokortikoiddose og varighet av behandling sterke prediktorer for bruddrisiko, og bruddrisiko var lik for pasienter som nettopp hadde startet behandling og pasienter som hadde brukt perorale glukokortikoider i 6 måneder.

Tabell 5.3 Relativ risiko for brudd (95 % konfidensintervall) ut fra daglig glukokortikoiddose[35]

Daglig dose prednisolon eller dets ekvivalent			
	Lav (< 2,5 mg)	Intermediær (2,5 - 7,5 mg)	Høy (> 7,5 mg)
Ikke-vertebralt brudd	1,17 (1,10 – 1,25)	1,36 (1,28 – 1,43)	1,64 (1,54 – 1,76)
Underarmsbrudd	1,10 (0,96 – 1,25)	1,04 (0,93 – 1,17)	1,19 (1,02 – 1,39)
Hoftebrudd	0,99 (0,82 – 1,20)	1,77 (1,55 – 2,02)	2,27 (1,94 – 2,66)
Vertebrale brudd	1,55 (1,2 – 2,01)	2,59 (2,16 – 3,10)	5,18 (4,25 – 6,31)

Ved seponering av behandling har bruddrisiko vist å synke tilbake til risiko ved baseline, og dette skjer raskt etter seponering av peroral glukokortikoidbehandling[35].

5.5. Osteoporosebrudd

Lav bentetthet i seg selv gir ingen symptomatiske plager. Det er den økte bruddtendensen som medfører lidelser. Mange vet ikke at de har osteoporose før etter de har fått et brudd.

De vanligste osteoporosebruddene er, som nevnt ovenfor, lårhalsbrudd, underarmsbrudd og virvelbrudd.

5.5.1. Lårhalsbrudd

Det forekommer rundt 9000 lårhalsbrudd i Norge hvert år. Gjennomsnittsalderen for lårhalsbrudd er over 80 år, og kvinner står for 80 % av bruddene. Omtrent 95 % av alle lårhalsbrudd skyldes fall eller snubling. Alle lårhalsbrudd skal vanligvis opereres, og det

ideelle tidspunkt for operasjon er 8 – 24 timer etter skaden[15]. Hoftebrudd er den hyppigste årsak til innleggelse for øyeblikkelig hjelp operasjoner i norske sykehus[37].

Prognosen etter et lårhalsbrudd er variabel og avhenger av alvorlighet av brudd og eventuelle tilleggssykdommer. Mer enn 10 % av de som overlever lårhalsbrudd er ikke i stand til å flytte tilbake til sin bolig. Det er høy mortalitet etter lårhalsbrudd, rundt 10 % dør i løpet av den første måneden, og etter ett år vil inntil 20 – 30 % av alle pasienter med lårhalsbrudd være døde[15].

5.5.2. Underarmsbrudd

Underarmsbrudd oppstår vanligvis etter fall på strak arm, eller ved direkte vold mot underarmen. Disponerende faktor for underarmsbrudd er blant annet osteoporose. Ved undersøkelse er det smerter og ømhet over bruddstedet. Ved å trekke og skyve i underarmens lengderetning, oppstår smerter i bruddet. Vanligvis vil man både se og kunne kjenne at underarmen står i feil stilling. De fleste underarmsbrudd krever behandling[15].

5.5.3. Vertebrale kompresjonsbrudd

Vertebralt kompresjonsbrudd defineres som et sammenfall eller sammentrykning, kompresjon, av ryggvirvel[38]. Det er en vanlig tilstand blant eldre, og har en klar negativ innvirkning på pasientens funksjon og livskvalitet[39].

Akutte brudd oppstår når vekten av øvre del av kroppen overstiger en ryggvirvels evne til å tåle belastningen[15]. Smerten, den reduserte funksjonsevnen og det endrete utseendet kan føre til inaktivitet, isoleringstendens og psykososiale problemer med en betydelig forverret livskvalitet[39]. Det er ikke tallfestet hvor hyppig slike problemer oppstår. Det er heller ikke publisert gode studier som evaluerer behandling i akutfasen, som er de første seks til åtte ukene etter symptomatiske osteoporoserelaterte virvelbrudd, eller rehabilitering av disse pasientene[40].

Kvinner med vertebralt kompresjonsbrudd har 15 % høyere mortalitetsrate enn kvinner på samme alder uten brudd[41].

Tabell 5.4 Komplikasjoner ved vertebrale kompresjonsbrudd[38]

Forstoppelse	Fremtreden muskelsvakhet
Obstruksjon av tarmen	Tap av uavhengighet
Inaktivitet over en lengre periode	Kyfose* og høydetap
Dyp vene trombose	Sammentrykking av indre organer
Økt osteoporose	Lungebetennelse
Smerter over en lengre periode	Lav selvtillit
Emosjonelle og sosiale problemer	Økt innleggelse ved sykehjem
Pustevansker	Mortalitet

*Krumming av ryggen

Det antas at bare en tredjedel av alle vertebralbrudd blir diagnostisert[42], dette fordi rygg smerter oppfattes som en del av aldringsprosessen. Men selv om et ryggbrudd ikke gir symptomer bør det likevel tas alvorlig, da ”tause” brudd etter hvert kan gi hemmende konsekvenser. De fører i økende grad til at høyden reduseres, ryggen krummes og abdomen presses fremover. Funksjonen til indre organer kan bli dårligere, og flere vil etter hvert få kroniske rygg smerter[40].

Det er ikke fastsatt noen grense for brudd, men radiografisk er en reduksjon på 15 % (eller mer) eller 4 mm i høyde betraktet som positiv diagnose for vertebralt kompresjonsbrudd[10].

6. Behandlingsalternativ ved glukokortikoid-indusert osteoporose

Behandlingsalternativer ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose er de samme som for andre former for osteoporose.

6.1. Ikke-medikamentelle tiltak

Prinsipielt kan man forebygge osteoporotiske brudd ved å øke beintettheten, redusere risiko for fall og ved å redusere virkningen av et fall (fallbeskyttelse)[40].

Beintettheten kan økes, eller holdes konstant ved å fjerne påvirkbare risikofaktorer for tap av beintetthet. Fysisk inaktivitet, lav vekt, tobakksrøyking, høyt alkoholinntak og vitamin-D mangel er slike påvirkbare risikofaktorer som kan gjøres noe med og slik endre risiko for osteoporotiske brudd[4].

Tiltak som har vist seg å være av betydning for å redusere antall fall hos eldre er trening av muskelstyrke og balanse, tiltak for å redusere risiko for fall, som fjerning av snublefeller hjemme og synskorreksjon, samt nedtrapping av spesielt sederende legemidler[4, 40].

Bruk av lårhalsbeskyttelse, for å redusere virkningen av et fall, kan redusere risiko for lårhalsbrudd hos eldre, men manglende bruk (compliance) er et problem[40].

6.2. Medikamentell behandling

Hensikten med beinspesifikk farmakologisk behandling er å redusere risiko for brudd gjennom medikamentell påvirkning av beinmetabolismen.

Tabell 6.1 Terapivalg ved behandling av pasienter med høy risiko for brudd[4]

Pasienter	Førstehåndvalg	Andrehåndvalg	Kommentar
Kvinner med høy bruddrisiko	Bisfosfonat Kalsium + vitamin D	SERM Østrogen	Ved uttalt risiko kan PTH vurderes Til de eldste kan kalsium og vitamin D være tilstrekkelig
Menn med høy bruddrisiko	Bisfosfonat Kalsium + vitamin D		Til de eldste kan kalsium og vitamin D være tilstrekkelig Hos menn < 65 år bør sekundær osteoporose mistenkes

6.2.1. Anbefalt daglig inntak av vitamin D og kalsium

Dersom dagsbehovet for kalsium og vitamin D ikke anses å være dekket gjennom kosten, anbefales et basistilskudd for å forhindre mangeltilstand. Kalsium og vitamin D gis også alltid i tillegg til annen spesifikk osteoporosebehandling:

- Kalsium 500 – 1000 mg per dag
- Vitamin D 400 – 800 IE per dag (tilsvarer 10 – 20 mikrogram)

Dersom det basale kalsiumbehovet ikke er dekket vil det kunne føre til sekundær hyperparathyroidisme, som er en vanlig medvirkende årsak til osteoporose. Lave nivåer av vitamin D gir redusert kalsiumabsorpsjon fra tarm og osteomalaci ("bløtt ben"). Kalsiumabsorpsjonen og følsomhet for vitamin D avtar med økende alder. Det foreligger også nedsatt absorpsjon av kalsium i forbindelse med glukokortikoidbehandling[4].

6.2.2. Bisfosfonater

Bisfosfonater er syntetiske pyrofosfat analoger som ikke metaboliseres. De retineres i beinvev i svært lang tid. Bisfosfonatene hemmer osteoklastenes evne til å resorbere ben. Absorpsjonen etter peroralt inntak er svært lav, og reduseres sterkt av samtidig inntak av mat, drikke (unntatt vann) og andre medisiner[4]. De bisfosfonatene det ytes generell refusjon for:

- Etidronat var det første bisfosfonatet som ble godkjent for osteoporosebehandling i Norge. Behandling med etidronat reduserer risiko for virvelbrudd hos postmenopausale kvinner med osteoporose, det finnes ikke data på reduksjon av perifere brudd.
- Alendronat tilhører andre generasjon bisfosfonater. Den bruddforebyggende effekten er tydeligst vist når det gjelder virvelbrudd, og den sammenlagte forekomsten av perifere brudd hos kvinner med postmenopausal osteoporose.
- Risedronat tilhører tredje generasjon bisfosfonater. Bruddforebyggende effekt på virvelbrudd og sammenlagt forekomst av perifere brudd hos postmenopausale er tydeligst vist.
- Zoledronat er et bisfosfonat som fra 1. mai 2008 refunderes på blå resept. Zoledronat gis som infusjon en gang i året. Legemiddelet har vist å ha forebyggende effekt på vertebrale kompresjonsbrudd hos postmenopausale kvinner[43]. Zoledronat er ikke tatt med i betraktning som grunnlag for den legemiddeløkonomiske analysen, siden det kom på refusjonslista fra 1. mai 2008.

Bisfosfonater forhindrer tap av beinmasse ved langvarig (mer enn tre måneder) systemisk glukokortikoidbehandling[40].

Av bisfosfonatene nevnt ovenfor er det bare alendronat som har generisk konkurranse på markedet. Dette er også det legemiddelet med høyeste markedsandel[7]. Alendronat faller under trinnprismodellen, og prisen av dette legemiddelet er derfor mye lavere enn etidronat, risedronat og zoledronat.

6.2.3. Østrogen

Østrogenerets virkningsmekanisme på beinmasse er hovedsakelig antiresorptiv. Ved østrogen substitusjon etter menopausen normaliseres den økte benomsættningen, og dette medfører redusert bentap og en økning av BMD.

Siden det har vist seg at østrogenbehandling medfører alvorlige bivirkninger, som økt risiko for brystkreft, er nytte-risikobalansen for østrogen ved forebygging av brudd negativ, og slik behandling betraktes som andrehåndsindikasjon[4].

6.2.4. Raloxifen

Raloxifen er en selektiv østrogenreseptor modulator, SERM, som virker via østrogenreseptorer og har agonist eller antagonist egenskaper avhengig av målorganet. Raloxifen har østrogeneffekt på benvev, men ikke på brystvev eller endometrium[4].

6.2.5. Tibolon

Tibolon har østrogenlignende effekter på benvev og lindrer typiske klimakteriesymptomer. Behandling med tibolon øker bentettheten, sannsynligvis i tilsvarende grad som ved østrogenbehandling[4].

6.2.6. Parathyreoideahormon

Teriparatid er et bioteknologisk fremstilt fragment av naturlig forekommende parathyreoideahormon, PTH. Legemiddelet administreres som daglige subkutane injeksjoner. Til forskjell fra bisfosfonater og østrogen er legemiddelet ikke antiresorptivt, men virker ved å stimulere osteoblaster til økt bendannelse, dvs. anabol behandling[40].

6.2.7. Kalsitonin

Kalsitonin er et peptidhormon som hemmer aktiviteten av osteoklastene. Det stanser derfor bennedbrytning og bevarer beinmineraltettheten[40].

7. Metoder for datainnsamling

7.1. Litteratursøk

Litteratursøk ble utført i databasene Cochrane, Embase og Medline fra 30.10.2007 til 22.11.2007. Inklusjonskriterier er at artiklene er bygget på randomiserte, kontrollerte studier, at de omhandler glukokortikoid-indusert osteoporose og forebygging og/eller behandling med bisfosfonat sammenlignet med en kontrollgruppe og at de rapporterte om bruddtendensen i tillegg til BMD.

7.1.1. Cochrane

Det er funnet en systematisk review i Cochranes databaser (vedlegg 1).

7.1.2. Embase

1. *OSTEOPOROSIS/ or *CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/ or *SECONDARY OSTEOPOROSIS/
2. *glucocorticoid/ae
3. 1 and 2
4. exp Bisphosphonic Acid Derivative/ct [Clinical Trial]
5. 1 and 4

Får 810 treff etter dette søket, går gjennom treffene og lagrer artikler som møter inklusjonskriterier.

7.1.3. Medline

1. exp Osteoporosis
2. exp Diphosphonates
3. exp glucocorticoids/ae
4. 1 and 2 and 3

Får 195 treff etter dette søket, går igjennom treffene og lagrer artikler som møter inklusjonskriterier.

I tillegg er referanselistene fra de utvalgte artiklene gått gjennom og det er valgt ut relevante artikler fra disse. Til sammen ble det funnet tolv studier på etidronat og tre studier på risedronat som oppfylte inklusjonskriteriene.

7.2. Ressursforbruk ved vertebrale kompresjonsbrudd

Ressursforbruk ved symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd er antagelser gjort på bakgrunn av anbefalinger i ”Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd”[40] utgitt av Sosial- og helsedirektoratet og ”Norsk elektronisk legehåndbok”[15].

7.3. Enhetskostnader

Det er brukt norske takster og enhetskostnader.

Legemiddelkostnadene er hentet fra Statens legemiddelverks prisdatabase. Kostnader for behandling av brudd på sykehus er hentet fra ”Innsatsstyrt finansiering 2008” utgitt av Sosial- og helsedirektoratet[44]. Kostnader for legekonsultasjon er hentet fra ”Fastlegetariffen – normaltariiff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt”[45].

Kostnader for fysioterapi er hentet fra ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til fysioterapi”[46]. Kostnader for røntgen er hentet fra ” Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter”[47]. Gjennomsnittlig lønn, for beregning av produksjonstap[48], og gjennomsnittlig lønn for sykepleier og hjelpepleier[49] er hentet fra Statistisk sentralbyrå.

8. De kliniske studiene

8.1. Etidronatstudier

Det ble funnet tolv randomiserte kontrollerte studier som har sammenlignet etidronat med annen intervensjon, eller med placebo eller ingen behandling i behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose, og som har brudd som enten primært eller sekundært endepunkt (se vedlegg 3)[50-61]. Tre av disse sammenlignet etidronat med annen aktiv behandling (calcidiol, calcitonin, calcitriol og alfacalciol)[51, 57, 59], resten sammenlignet etidronat med placebo[50, 53-56, 58] eller ingen behandling[52, 60, 61].

Tre av studiene ble foretatt på pasienter som hadde gjennomført en transplantasjon[51, 57, 59], to studier ble utført på pasienter med inflammatoriske revmatiske sykdommer[54, 58], en på pasienter med connective tissue disease[60], en på astmapasienter[61] og resten på pasienter som ble behandlet med glukokortikoider på grunn av andre sykdommer.

Kvaliteten på etidronatstudiene var variable, kun en av studiene viste adekvat maskert randomisering[50] og bare tre studier rapporterte at personene som vurderte bruddtendensen var blindet[52, 53, 56]. Det var forskjeller mellom studiene i inklusjonskriterier med hensyn til glukokortikoidbehandling. Studiene utført på transplantasjonspasienter hadde ikke noe minimum dose av glukokortikoider. De andre studiene oppga et minimum på 5 mg prednison (eller dets ekvivalent) daglig. Det var bare en studie som ble utført på pasienter med osteoporose[60] og 28 % av pasientene hadde vertebrale kompresjonsbrudd ved studiestart.

8.2. Risedronatstudier

Det er tre randomiserte kontrollerte studier som har sammenlignet risedronat med placebo og som har rapportert bruddtendens i tillegg til endring i BMD (se vedlegg 2)[62-64].

En studie var foretatt på postmenopausale kvinner med revmatoid artritt[64]. De andre to studiene ble utført på menn og kvinner som skulle behandles med glukokortikoider for en rekke forskjellige sykdommer (se tabell 10.1). Den ene studien ble utført på menn og kvinner som hadde begynt behandling med glukokortikoider innen tre måneder før studiestart[62], den andre studien ble gjort på pasienter som hadde blitt behandlet med glukokortikoider i minst seks måneder[63]. Wallach et al. har gjort en sammenstilling av de to sistnevnte studiene i en meta-analyse[65]. Denne analysen anses å være den mest relevante og omfattende dokumentasjonen av klinisk effekt av bisfosfonater i den aktuelle pasientpopulasjonen og

utgjør derfor grunnlaget for den legemiddeløkonomiske analysen. For nærmere beskrivelse av meta-analysen se kapittel 11 nedenfor.

9. Beskrivelse av legemiddelet og bruksområde

Som tidligere beskrevet er risedronat ansett å være den mest aktuelle og relevante bisfosfonatbehandlingen av glukokortikoid-indusert osteoporose i denne analysen. Begrunnelsen for dette valget er basert på vurderinger av de godkjente medisinske indikasjonene, gjeldende refusjonsbetingelser, terapianbefalinger, markedsandeler for legemidlene som er indisert for behandling i pasientgruppen og tilgjengelig klinisk dokumentasjon. Det er derfor risedronat som er omtalt videre i analysen.

9.1. ATC-gruppe

Risedronatnatrium (Optinate®, Sanofi-aventis)

Benresorpsjonshemmer, ATC-kode MO5B A07

9.2. Indikasjon

Behandling av postmenopausal osteoporose for å redusere risiko for vertebrale frakturer.

Behandling av etablert postmenopausal osteoporose for å redusere risiko for lårhalsbrudd.

Forebyggelse av osteoporose hos postmenopausale kvinner med økt risiko for osteoporose.

Opprettholde eller øke benmassen hos postmenopausale kvinner som står på langvarig (mer enn 3 måneder) og systemisk behandling med kortikosteroider ved doser $\geq 7,5$ mg daglig av prednison eller tilsvarende[43].

9.3. Farmakologi

9.3.1. Virkningsmekanisme

Risedronat bindes til hydroksyapatitt i skjelettet og hemmer osteoklastmediert nedbrytning av beinvev, mens osteoblastmediert oppbygning og beinmineralisering opprettholdes.

Dette skjer gjennom en reduksjon av beinresorpsjonen ved hemming av rekrutteringen og promotering av apoptose av osteoklaster. Bisfosfonater stimulerer også osteoblastaktiviteten indirekte. Man tror at bisfosfonatene blir inkorporert i beinmatriks og spist av osteoklaster når disse resorberer beinvev[6].

9.3.2. Absorpsjon

Absorpsjon etter peroral dose forgår relativt raskt, maks konsentrasjon nås i løpet av en time.

Den gjennomsnittlige orale biotilgjengeligheten for tablettene er 0,63 %, og den reduseres når risedronatnatrium tas sammen med mat[43].

9.3.3. Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state er 6,3 l/kg og proteinbindingen er ca 24 %[43].

9.3.4. Metabolisme

Det er ingen systemisk metabolisme av risedronatnatrium og risedronatnatriom induserer ikke cytokrom P450-enzym[43].

9.3.5. Eliminering

Omtrent halvparten av den absorberte dosen utskilles i urin innen 24 timer. Gjennomsnittlig renal clearance 105 ml/min, og gjennomsnittlig total clearance er 122 ml/min. Renal clearance er ikke konsentrasjonsavhengig, og det er et lineært forhold mellom renal clearance kreatininclearance. Uabsorbert risedronatnatrium elimineres uforandret i fæces. Etter oral administrering viser konsentrasjonstidsprofilen tre elimineringfaser med en terminal halveringstid på 480 timer (20 døgn)[43].

9.3.6. Interaksjoner

Ingen formelle interaksjonsstudier er gjennomført, og det er heller ikke observert noen klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler i løpet av de kliniske studiene.

Samtidig inntak av legemidler som inneholder polyvalente kationer, som for eksempel kalsium, magnesium, jern og aluminium påvirker absorpsjonen av risedronat[43].

9.4. Terapibeskrivelse ved behandling med risedronat

Anbefalt daglig dose er 5 mg en gang daglig. Tablettene skal svelges hele, og tas i oppreist stilling sammen med ett glass vann. Tablettene bør tas minst en halv time før dagens første måltid, og man bør ikke legge seg ned på minst en halv time etter tablettene er svelget. Om det ikke er mulig å ta tablettene om morgenen, kan den tas minst to timer før eller etter måltider eller væskeinntak, og minst en halv time før sengetid[43].

Det bør gis tilskudd av kalsium og vitamin D.

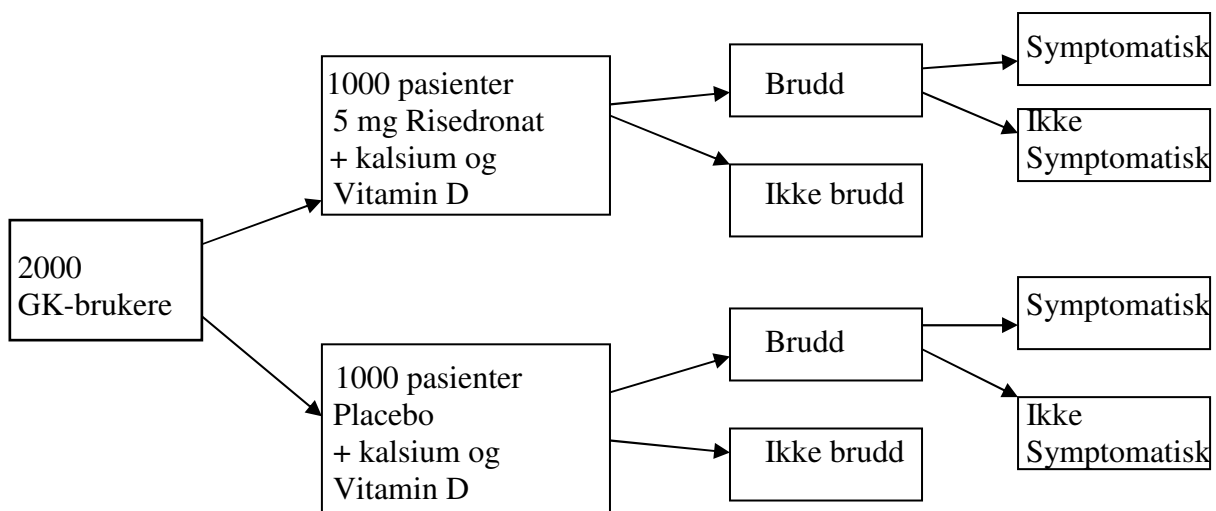
10. Metode for analyse

Analysen baseres på en meta-analyse av Wallach et al.[65] som sammenlignet risedronat, kalsium og vitamin D med placebo, kalsium og vitamin D ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. I studien ble det funnet forskjell i effekt på forekomsten av vertebrale beinbrudd og legemiddelkostnader i de to behandlingsgruppene. Det er dermed grunnlag for en kostnadseffektivitetsanalyse, der forskjellen i kostnader og effekter i risedronatgruppen sammenlignes med kostnader og effekter i placebogruppen.

10.1. Beskrivelse

Analysene bygger på en beslutningstremodell som vist i figur 3. 2000 pasienter som behandles med perorale glukokortikoider får enten risedronat, kalsium og vitamin D eller placebo, kalsium og vitamin D i 12 måneder. I løpet av disse månedene får pasientene brudd eller ikke. For de som får brudd er det antatt at 1/3 av bruddene symptomatiske, og det er antatt at disse vil være behandlingsskrevende brudd.

Analysen utføres som en piggy-back analyse, der helseeffektene, som er andel vertebrale kompresjonsbrudd, i hver behandlingsarm identifiseres og sammenlignes. De kliniske effektene som modelleres i kostnadseffektivitetsanalysen er basert på en meta-analyse av to tilnærmet like studier utført av Wallach et al.[65], som sammenligner effekten av 5 mg risedronat, kalsium og vitamin D med effekten av placebo, kalsium og vitamin D på forebygging og behandling av vertebrale kompresjonsbrudd som følge av glukokortikoid-indusert osteoporose. For nærmere beskrivelse av studien, se kapittel 11 nedenfor.



Figur 3. Beslutningstre, 2000 glukokortikoidbrukere fordeles i to behandlingsarmer og følges i 12 måneder. I løpet av disse månedene utvikler glukokortikoidbrukerne enten brudd eller ikke brudd. Omtrent 1/3 av slike brudd er symptomatiske.

Kostnaden for vertebrale brudd er beregnet på grunnlag av en antagelse om at 1/3 av alle brudd er symptomatiske[42], og slik kan kostnader og helseeffekter ved bruk av risedronat sammenlignes med kostnader og helseeffekter ved bruk av placebo ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. I hver behandlingsarm er effektene og kostnadene av risedronat og placebo ekstrapolert til en kohorte på 1000 pasienter.

I en kostnadseffektivitetsanalyse beregnes den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, ICER.

ICER beregnes ut fra formelen:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader behandlingsgruppe} - \text{kostnader kontrollgruppe}}{\text{Effekter behandlingsgruppe} - \text{effekter kontrollgruppe}}$$

Der behandlingsgruppen er kohorten som behandles med risedronat, kalsium og vitamin D og kontrollgruppen er kohorten som behandles med placebo, kalsium og vitamin D. Effekter gis i antall unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd per år, og ICER beregnes dermed som kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd.

Som forklart ovenfor er det en uoverensstemmelse mellom terapianbefalinger fra Statens legemiddelverk, refusjonsberettiget bruk, vilkår for refusjon og indikasjon av risedronat. Analysen er av den grunn inndelt i to og det er gjennomført en analyse på menn, som er utenfor indikasjon og refusjon, og en på postmenopausale kvinner, som dekkes av alle tre delene.

10.2. Analysens tidsperspektiv

Analysens tidsperspektiv tilsvarer dokumentert effekt i de kliniske studiene analysen er basert på. De kliniske studiene omhandler effekten av risedronat i løpet av 12 måneder, og analysens tidsperspektiv er derfor 1 år.

10.3. Forutsetninger og begrensninger

Analysen

Analysen utføres i tråd med retningslinjene utarbeidet av Statens legemiddelverk og er en piggy-back av meta-analysen av Wallach et al. Helseeffekter som fremkommer i studien

legges til grunn for analysen, og kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd beregnes på grunnlag av forutsetninger om norske behandlingstradisjoner. Analysen utføres på to populasjoner, postmenopausale kvinner og menn.

Antagelser

Det antas i analysen at kun 1/3 av alle vertebrale kompresjonsbrudd er symptomatiske og krever behandling. Det finnes ingen fastsatte behandlingsopplegg ved symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd, og det er funnet lite forskning på ressursbruk ved slike brudd. I analysen er det derfor gjort en del nødvendige antagelser vedrørende behandling av vertebrale kompresjonsbrudd.

Antagelsene om ressursbruk ved symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd er gjort på bakgrunn av anbefalinger i ”Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd” utgitt av Sosial- og helsedirektoratet og ”Norsk elektronisk legehåndbok”.

Det er antatt en compliance på 90 % for behandling med risedronat, kalsium og vitamin D og for placebo, kalsium og vitamin D. Dette er gjort på bakgrunn av compliance i de kliniske studiene analysen bygger på, hvor frafall på grunn av alvorlige bivirkninger var i underkant av 10 % i begge behandlingsarmer.

Analysens kostnadsgrunnlag

Antagelsene om ressursforbruket brukes til å beregne kostnader. Kostnader for risedronat beregnes ut fra forbruk i studiet, ekstrapolert til en populasjon på 1000 pasienter.

Det er anvendt norske enhetskostnader.

Begrensninger

Vertebrale kompresjonsbrudd er bare symptomatiske i 1/3 av tilfellene[42]. I studien vil alle vertebrale kompresjonsbrudd diagnostiseres da det tas røntgen av studiepopulasjonen ved baseline og etter 12 måneder. Det er i analysen gått ut fra at kun 1/3 av alle vertebrale brudd er behandlingstrengende. For beregning av ressursbruken er dette lagt til grunn for ikke å overestimere kostnadene ved vertebrale kompresjonsbrudd.

Som nevnt ovenfor er det gjort en del antagelser om ressursbruk som kan påvirke analysens kostnader og dermed sluttresultatet. Det vil bli gjort sensitivitetsanalyser både på effekt og

antagelsene som er gjort for å se hvilken betydning dette har for kostnadseffektiviteten av risedronat.

11. Beskrivelse av meta-analysen kostnadseffektanalysen bygger på

Flere kliniske studier har vist at risedronat øker benteiteten ved glukokortikoid-indusert osteoporose[62-64, 66, 67], men ingen enkeltstudier har så lang klart å vise en signifikant redusert risiko for brudd sammenlignet med placebo.

Wallach et al.[65] har gjort en meta-analyse av Reid et al.[63] og Cohen et al.[62] som studerte effekten av risedronat på BMD over 12 måneder som primært endepunkt, og vertebrale brudd som sekundært endepunkt. Ved å slå sammen studiene økte omfanget av data, og studiens styrke til å påvise eventuelle forskjeller mellom alternativene. Resultatene av meta-analysen viste signifikante forskjeller i risiko for brudd. Resultatene er oppsummert nedenfor.

11.1. Pasienter

518 menn og kvinner fra 18 til 85 år, som brukte moderate til høye doser perorale kortikosteroider (7,5 mg prednison daglig eller tilsvarende) ble rekruttert i to parallelle studier. En studie inkluderte 228 pasienter ved 23 nordamerikanske sentre som hadde brukt kortikosteroider tre måneder eller mindre før rekruttering. Den andre studien ble utført ved 28 europeiske sentre og inkluderte 290 pasienter som hadde brukt kortikosteroider i minst seks måneder før rekruttering.

Pasientene var forventet å skulle behandles med kortikosteroider i minst 12 måneder. Sykdommer pasientene ble behandlet for var revmatoid artritt, polymyalgia revmatika, temporal artritt, KOLS, astma, systemisk lupus erythematosus, polymyositt, vaskulitt, Behets sykdom, og forskjellige hudsykdommer (tabell 11.1).

Pasientene ble stratifisert ut fra kjønn og postmenopausal status (menn, premenopausale kvinner og postmenopausale kvinner).

Tabell 11.1 Baselinekarakteristikker av studiepopulasjonen

Karakteristikker	Placebo (n = 170)	2,5 mg Risedronat (n = 165)	5 mg Risedronat (n = 174)
Alder, gjennomsnitt (SD)	58,0 (13,1)	59,4 (13,7)	59,3 (13,2)
Postmenopausale kvinner	64,2 (9,3)	65,1 (10,6)	64,3 (9,7)
Premenopausale kvinner	41,4 (7,7)	41,8 (8,2)	41,5 (8,0)
Menn	54,9 (13,1)	59,2 (12,9)	58,8 (13,3)
Kjønn og menopausal status, antall (%)			
Postmenopausale kvinner	88 (52)	79 (48)	88 (51)
Premenopausale kvinner	22 (13)	25 (15)	23 (13)
Menn	60 (35)	61 (37)	63 (36)
Underliggende sykdom			
Revmatoid artritt	68 (40)	64 (39)	70 (40)
Polymyalgia revmatika/ temporal artritt	42 (25)	42 (25)	47 (27)
Lungesykdom ¹	22 (13)	23 (14)	25 (14)
SLE ²	15 (9)	21 (13)	19 (11)
Andre ³	23 (14)	15 (10)	13 (7)
Varighet av tidligere GK bruk, antall (%)			
≤ 3 måneder	72 (42)	68 (42)	68 (39)
3 til 6 måneder	3 (2)	6 (4)	9 (5)
> 6 måneder	95 (56)	89 (54)	97 (56)
BMD i nedre del av ryggrad, mg/cm², gjennomsnitt (SD)	989 (15,0)	991 (14,0)	1003 (16,0)
T-score for nedre del av ryggrad, gjennomsnitt (SD)	- 1,3 (0,14)	- 1,2 (0,13)	- 1,2 (0,14)
Prevalente vertebrale brudd, antall (%)	57 (34)	46 (28)	61 (35)

¹Inkluderer KOLS, astma og kronisk interstitiell lungesykdom

²Systemisk lupus erythematosus

³Bechets sykdom, eksem, pemfigus, pemfigoid, polymyositt, psoriasis og vaskulitt

11.2. Studiedesign

Pasientene ble randomisert til å bruke placebo, 2,5 mg risedronat eller 5 mg risedronat daglig i 12 måneder. Risedronat ble administrert som en cellulose film-coated tablett fra Procter & Gamble Pharmaceuticals (Cincinnati, Ohio, USA). Tabletten skulle tas på tom mage, 30-60 minutter før frokost og pasientene skulle ikke ligge innen en time etter tabletten var tatt. I den

nordamerikanske studien tok pasientene 500 mg kalsium daglig, mens alle i den europeiske studien mottok 1 g kalsium og 400 IE D-vitamin daglig. Underveis i studien ble det kjent fra andre kliniske studier at 2,5 mg risedronat ikke hadde like god effekt som 5 mg, og 2,5 mg-gruppen ble stoppet. Men siden mindre enn 1/3 av pasientene ble seponert før 12 mnd ble data for gruppen tatt med i studien. Disse pasientene er ikke tatt med i den legemiddeløkonomiske analysen. Dette fordi anbefalt dosering av risedronat er 5 mg daglig.

11.3. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier var bruk av moderate til høye doser kortikosteroider (7,5 mg prednison eller tilsvarende) og med forventet bruk i minst 12 måneder.

Eksklusjonskriterier var annen metabolsk bensykdome enn glukokortikoid-indusert osteoporose, bruk av HRT innen ett år før rekruttering (eller andre legemidler som kunne påvirke benresorpsjonen), enhver sykdom som kunne påvirke deltagelsen i studien eller tolkning av resultatene om det være seg fysisk eller psykisk. Pasienter som hadde en sykdomshistorie med øvre gastrointestinale plager eller bruk av NSAIDs ble ikke ekskludert.

11.4. Endepunkt for effekt

Primært endepunkt var forskjell i prosentvis endring i BMD i lumbalcolumna mellom behandlingsarmene fra baseline til 12 måneder. Sekundære endepunkt var nye vertebrale brudd og forskjellen mellom gruppene i BMD fra baseline til 12 måneder i lårhalsen, trokanter, distale radius og midshaft radius. Beintetthetsmålinger ble utført ved baseline, 6 og 12 måneder. Det ble utført av X-ray absorptiometry, DXA (absorpsjonsmetri med to røntgenenergi), med instrument av typen Lunar eller Hologic.

Ved røntgenstråler beregnes massen av beinvevets viktigste uorganiske komponent, hydroxyapatitt ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Mengden hydroxyapatitt kalles Bone mineral content, BMC, og angis som masse (i gram). For å korrigere for forskjellig størrelse på knokler fra person til person angis BMC per størrelsesenhet. Dette gjøres ved DXA, og enheten er arealet av knokkelen i den skannede projeksjon, og den korrigerte størrelse kalles Bone mineral density, BMD. BMD er altså BMC korrigert for skannet areal, og angis som masse per areal (g/cm^2). Beinmineraltetthet er altså ikke den fysiske enhet tetthet, g/cm^3 [40].

Røntgenbilde av thoracalcolumna og lumbalcolumna (T4 – L4) ble tatt ved baseline og etter 12 måneder og evaluert for prevalente og insidente vertebrale brudd. En ryggvirvel hadde brudd ved baseline (prevalent brudd) hvis dens høyderatio var over 3 standardavvik under gjennomsnittet for hele populasjonen. Et nytt brudd (insident brudd) ble definert som en

nedgang på $\geq 15\%$ (for intakt ryggvirvel ved baseline) eller ≥ 4 med mer (for ryggvirvel med brudd ved baseline) for enhver av de målte vertebrale høydene. Insidente vertebrale brudd identifisert ved morfometri ble visuelt verifisert av en skjelettradiolog, som fastslo om brudd var til stede.

11.5. Statistisk analysering

De kombinerte resultatene av de to studiene ble analysert basert på en "intention-to-treat" populasjon, definert som randomiserte pasienter som tok minst én dose av risedronat eller placebo. Analysen var en post hoc analyse, som primært ble utført for å undersøke effekt av behandling på forebygging av vertebrale brudd. Samkjøring av data fra de to studiene gir bedre styrke til å undersøke effekten av behandling i de ulike underpopulasjonene. Det var mulig å samordne data fra studiene fordi de to studiene var like med hensyn til studiedesign, baseline karakteristika og distribusjon av underliggende sykdom.

Alle statistiske analyser var to-sidete og ble utført med 5 % signifikansnivå. Innvendig sammenligning av behandlingsgrupper ble utført ved bruk av ensidet t-test. Sammenligning mellom behandlingsgrupper ble utført ved bruk av treveis analyse av varians (ANOVA), som inkluderte studien, stratifisering (menn, premenopausale kvinner og postmenopausale kvinner) og behandling som faktorer.

Sammenligning av insidensen av vertebrale brudd mellom risedronat- og placebogruppen ble utført ved bruk av Cochran-Mandel-Haenzel testen, med studien som stratifiseringsfaktor.

For å vurdere effekten av pasientene som trakk seg fra studien ble en "last observation carried forward" analyse utført på resultatene, både på BMD og på vertebrale brudd.

11.6. Resultater

518 pasienter ble randomisert og 509 fikk minst en dose legemiddel (intention-to-treat populasjon). Baseline karakteristikk var ikke forskjellig mellom de tre behandlingsgruppene. Gjennomsnittlig alder var 58,9 år, og halvparten av pasientene var postmenopausale kvinner. Vanligste underliggende sykdom var revmatoid artritt. Ved studiestart var tidligere bruk av kortikosteroider sammenlignbart mellom gruppene og ved baseline var gjennomsnittlig BMD i lumbalcolumna lik i alle gruppene.

Ved 6 og 12 måneder var det en signifikant forskjell mellom 5 mg risedronat-, og placebogruppen i gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i BMD ved lumbalcolumna,

lårhalsen og trokanter. Forskjellen var 2,9 % i lumbalcolumna, 2,8 % i lårhalsen og 2,8 % i trokanter. BMD i distale radius var vedlikeholdt etter 12 måneder i 5 mg risedronatgruppen, mens placebopasientene hadde et signifikant bentap. Risedronat 2,5 mg var mindre effektiv enn 5 mg, med en signifikant økning fra baseline i BMD i lumbalcolumna etter 6 og 12 måneder og ingen signifikant endring fra baseline ved lårhalsen, trokanter eller underarm. Forskjellen mellom 2,5 mg risedronat og placebo var signifikant ved lumbalcolumna, men ikke ved andre steder (tabell 11.2).

Tabell 11.2 Gjennomsnittlig prosentvis endring i BMD fra baseline til 12 måneder

Sted	Placebo (n=170)	2,5 mg risedronat (n=165)	5 mg risedronat (n=174)
Lumbalcolumna	- 1,0 (0,35) ¹	1,3 (0,41) ^{1,5}	1,9 (0,38) ^{3,5}
Lårhalsen	- 1,5 (0,41) ³	- 0,3 (0,39)	1,3 (0,40) ^{1,5}
Trokanter	0,8 (0,51)	- 0,01 (0,39)	2,0 (0,37) ^{3,5}
Distale radius ⁶	- 1,2 (0,58) ²	0,01 (0,60)	0,4 (0,70) ⁴
Midshaft radius ⁶	- 0,3 (0,29)	- 0,3 (0,31)	- 0,3 (0,22)

Verdiene er gjennomsnittlige (SE)

¹ $p < 0,01$, ² $p < 0,05$, ³ $p < 0,001$ for sammenligning med baseline verdier basert på en-sidet *t*-test

⁴ $p < 0,01$, ⁵ $p < 0,05$ for sammenligning med placebo basert på treveis ANOVA

⁶Underveis i studien ble målinger stoppet ved disse stedene. Antall pasienter med BMD data ved 12 måneder var 79 (placebo), 75 (2,5 mg risedronat) og 92 (5 mg risedronat)

Pasienter som fikk 5 mg risedronat hadde 70 % reduksjon av vertebral bruddrisiko sammenlignet med placebo. NNT for å forebygge at en pasient fikk vertebralt brudd var 9 i 5mg risedronatgruppen. Ingen i den premenopausale gruppen fikk brudd under studien. Det var færre pasienter i risedronatgruppene som pådro seg multiple brudd enn i placebogruppen (tabell11.3).

Tabell 11.3 Insidens av vertebrale brudd etter 12 måneder

	Placebo (n=170)	2,5 mg risedronat (n=165)	5 mg risedronat (n=174)
Ant. (%) pasienter med nye vertebrale brudd	18/111 (16)	6/84 (7)	6/111 (5) ¹
Menn	9/38 (24)	0/25 (0)	3/33 (9)
Premenopausale kvinner	0/17 (0)	0/10 (0)	0/16 (0)
Postmenopausale kvinner	9/56 (16)	6/49 (12)	3/62 (5) ²
Antall vertebrale brudd	55	14	8
Ant. (%) pasienter med ≥ 2 nye vertebrale brudd	10/111 (9)	2/84 (2)	1/111 (1) ³

Verdier er antall (%) pasienter med nye vertebrale brudd/antall pasienter med analyserbare røntgenbilder

¹ $p = 0,01$, ² $p = 0,05$, ³ $p = 0,005$, for sammenligning med placebo

11.7. Bivirkninger

Bivirkninger ble registrert ved alle visitter etter baseline, og deres alvorlighetsgrad og relasjon til risedronat ble evaluert. Endoskopi var tilgjengelig for alle som hadde moderate til alvorlige øvre gastrointestinale symptomer, definert som over tre episoder daglig som varte i mer enn en time, de som fikk reseptbasert legemiddel mot plagene, brukte OTC legemidler mer enn tre ganger per uke, forverring av normal aktivitet eller innleggelse på sykehus.

Insidensen av alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til at pasienter trakk seg fra studien var lik i risedronat- og placebogrupper. I risedronatgruppen trakk 8 % seg på grunn av alvorlige bivirkninger, mens det i placebogruppa var 9 % som trakk seg på grunn av alvorlige bivirkninger. Vanligste bivirkning var artralgi (leddsmerter) og ryggsmarter, som mest sannsynlig var forårsaket av underliggende sykdom.

Tabell 11.4 Bivirkninger som ble registrert i løpet av studien

Bivirkninger	Placebo (n=170)	2,5 mg risedronat (n=165)	5 mg risedronat (n=174)
Alvorlige bivirkninger*	57 (34)	46 (28)	53 (31)
Tilbaketrekking pga bivirkninger	15 (9)	15 (9)	13 (8)
Alle øvre GI bivirkninger	34 (20)	27 (16)	36 (21)
Magesmerter	14 (8)	9 (6)	18 (10)
Kvalme	16 (9)	11 (7)	21 (12)
Diaré	12 (7)	13 (8)	18 (10)
Øsofagitt	1 (1)	1 (1)	3 (2)
Doudenitt, gastritt	4 (2)	3 (2)	4 (2)
Øsofagealt- og magesår	1 (1)	3 (2)	0
Moderat til alvorlig øvre GI bivirkning**	14 (8)	5 (3)	12 (7)
Ryggsmerter	15 (9)	11 (7)	31 (18)
Leddsmerter	25 (15)	20 (12)	43 (25)

Verdiene er i antall (%) av pasienter

*Inkluderer død, livstruende eller permanent hemmende hendelse, og enhver hendelse som krever sykehusinnleggelse eller intervensjon for å forebygge permanent forverring eller skade

**Moderat til alvorlige hendelser defineres som over tre episoder daglig som varte i mer enn en time, de som fikk reseptbasert legemiddel mot plagene, brukte OTC legemidler mer enn tre ganger per uke, forverring av normal aktivitet eller innleggelse på sykehus

12. Ressursbruk

I analysen er det gjort antagelser om ressursbruk ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd. Dette er gjort på bakgrunn av anbefalinger i ”Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd”[40] utgitt av Sosial- og helsedirektoratet og ”Norsk elektronisk legehåndbok”[15].

12.1. Legemidler

I ”Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd” utgitt av Sosial- og helsedirektoratet i 2005 anbefales rask og effektiv smertelindring ved vertebrale kompresjonsbrudd. Man kan følge retningslinjer for behandling av akutt smerte og postoperativ behandling som er anført i Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell[68]. Den akutte bruddsmerten skal dempes raskt og effektivt og det er ofte behov for opioider de første døgnene. For de som kun konsulterer lege er det derfor antatt 2 døgn behandling med Morfin® (morfin). Dosering av preparatet skal titreres frem til adekvat smertelindring, i analysen brukes definerte døgndoser (DDD) som antatt dosering per døgn. Etter få døgn kan man vanligvis gå over til for eksempel kombinasjonene paracetamol og kodein, tramadol eller paracetamol og dextropropoksyfen, det er her antatt bruk av Paralgin forte® (paracetamol, kodein) i 14 døgn. Paracetamol kan deretter brukes for å redusere behovet for kodein, her er det antatt 21 døgn behandling med Paracet® (paracetamol), noe som er en konservativ antagelse med hensyn til at akutfasen for symptomgivende osteoporotiske virvelbrudd er de første seks til åtte uker etter brudd[40]. Det anbefales også oppstart av profylakse mot obstipasjon fra begynnelsen, dette delvis på grunn av inaktivitet og delvis på grunn av smertestillende, som begge kan føre til forstoppelse[40]. Det antas 40 dagers bruk av Duphalac® (laktulose). Dette tilsvarer ca 5 ½ uker og er valgt på grunnlag av lengden av den akutte fasen etter et vertebralt kompresjonsbrudd, som er de første seks til åtte ukene etter bruddet.

For pasienter som innlegges ved sykehus (se kapittel 12.2) gjøres de samme antagelsene som for pasienter som konsulterer lege med unntak av de fire første dager av behandling med legemidler, da gjennomsnittlig liggetid på sykehus med DRG 243, Rygglidelser, traumatiske tilstander og symptomer i ryggen, har en gjennomsnittlig liggetid på tilnærmet 4 døgn[69]. For de som innlegges antas derfor ingen behandling med Morfin® (morfin), 12 dager behandling med Paralgin forte® (paracetamol, kodein), 21 dager behandling med Paracet® (paracetamol) og 36 dager behandling med Duphalac® (laktulose). Eventuelle kostnader for

legemidler når pasientene er innlagt på sykehus, antas å være innbakt i ressursbruken for DRG 243.

Alle pasienter i risedronatgruppa antas behandlet med 5 mg risedronat daglig i 12 måneder, 365 dager. I den nordamerikanske studien tok pasientene 500 mg kalsium daglig, mens alle i den europeiske studien mottok 1 g kalsium og 400 IE D-vitamin daglig. I analysen er det antatt behandling med Weifa-kalsium med D-vitamin 500 mg/400 IE® (kalsium og D-vitamin) for alle pasientene i hver kohorte. Antatt dosering er 1 tablett 2 ganger daglig (som er vanlig dosering ved forebygging eller behandling av osteoporose) i 365 dager. Her er ikke DDD benyttet, da dette ikke er gitt for dette kombinasjonspreparatet.

Det er i analysen antatt en compliance på 90 % for risedronat, kalsium og vitamin D og for placebo, kalsium og vitamin D. Dette på bakgrunn av at det er oppgitt i meta-analysen at det var i underkant av 10 % som trakk seg på grunn av alvorlige bivirkninger i begge grupper.

12.2. Sykehus

Noen av de sterkest plagede, spesielt enslige, kan trenge innleggelse for initial pleie, smertelindring og etter hvert opptrening eller oppstart av tverrfaglig rehabilitering[40]. Det antas at 20 % av alle med symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd trenger innleggelse ved sykehus for behandling. De som innlegges ved sykehus er antatt å falle under DRG 243 Ryggglidelser, traumatiske tilstander og symptomer i ryggen, som har en gjennomsnittlig liggetid på tilnærmet 4 døgn[69].

12.3. Lege

Det antas at alle oppsøker lege for konsultasjon for utredning på grunn av smerter i ryggen, før de eventuelt blir innlagt på sykehus. For de som innlegges ved sykehus antas at 80 % oppsøker lege for konsultasjon etter utskrivelse.

Siden 20 % antas å bli innlagt på sykehus, vil 80 % av pasientene med vertebralt kompresjonsbrudd kun konsultere lege, uten innleggelse, og det antas at halvparten av disse oppsøker lege to ganger.

12.4. Røntgen

En studie gjort på leger, fysioterapeuter og kiropraktorer i Vestfold, Telemark og Aust-Agder fant at en femtedel av leger ville henvise til skjelettrøntgen ved akutte korsryggsmerter[70].

Det antas på bakgrunn av dette at 20 % av de som kun konsulterer lege blir henvist til røntgen for bekreftelse av diagnosen. Eventuelle kostnader knyttet til røntgenundersøkelser av sykehusinnlagte pasienter er innbakt i beregningen av ressursbruken for DRG 243.

12.5. Fysioterapi

Studien det refereres til ovenfor rapporterte også at 65 % av alle leger vil henvise en pasient med kroniske ryggmerter til fysioterapeut. På bakgrunn av denne studien antas det at 65 % av alle pasientene med symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd blir henvist til fysioterapeut.

Det finnes ingen standardiserte gjenopptreningsprogram ved vertebrale kompresjonsbrudd[15], men for noen er det gunstig med mild varmebehandling med varmeputer eller varmelampe. Lett massasje i form av strykninger kan virke lindrende på de vonde muskelspasmene som ofte ledsager et virvelbrudd. Dette bør i tilfelle utføres med forsiktighet av en erfaren fysioterapeut[40].

Et behandlingsregime hos fysioterapeut antas å innebefatte en oppstart av behandling (takst 1a Undersøkelse ved igangsetting av behandlingsopplegg), to ganger med massasje(takst 2a Øvelsesbehandling/bløtvevsbehandling/massasje i 20 min), ti treningstimer (takst 10 Veiledet trening, minst ½ time) og fire varmpakninger (takst 21 Varme-/kuldepakninger), i tillegg til dette er det antatt at halvparten av konsultasjonene ved oppstart av behandling har varighet på over 30 minutter (takst 1c Tillegg for varighet ut over 30 minutter, jf. takst 1a og 1b), og at 30 % av alle pasientene er over 70 år (takst 40 Tillegg for undersøkelse og/eller behandling av pasient over 70 år/rullestolbruker).

12.6. Sykehjem

Det antas at 20 % av de som innlegges ved sykehus overføres til sykehjem etter utskrivelse, og at 10 % av de som bare konsulterer lege innlegges ved sykehjem, begge i 14 dager. For de pasientene som innlegges på sykehjem antas det at utgiftene til medisinbruk er innberegnet i døgnekostnaden ved sykehjemsopphold. I beregningen for legemiddelbruk er disse pasientenes legemiddelbruk derfor trukket fra.

12.7. Hjemmesykepleier/ hjelpepleier

Det antas at 20 % av de som innlegges ved sykehus har behov for hjemmesykepleie/hjemmehjelp etter utskrivelse fra sykehus og at 10 % av de som kun

konsumerer lege får hjelp av hjemmetjenesten. Det er antatt 14 dagers hjelp, og derav 3,5 timer med hjemmesykepleier og 3,5 timer med hjelpepleier. Pasienter med symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd har store smerter og det kan tenkes at de derfor trenger hjelp med både matlaging, dusjing og annet stell, ½ time per besøk av hjemmetjenesten ses derfor som et konservativt estimat.

12.8. Reise

Pasientene som får symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd får betydelige smerter og nedsatt mobilitet, det antas derfor at reise til lege, sykehus og fysioterapeut gjøres med taxi. Det antas at pasientene i snitt bor 5 mil fra sykehuset, noe som tilsvarer en reisevei på 100 kilometer per sykehusbesøk.

Det antas at pasientene i snitt bor 15 kilometer fra lege og fysioterapeut, noe som tilsvarer en reisevei på 30 kilometer per konsultasjon hos lege og fysioterapeut.

12.9. Produksjonstap

Det antas at pasientene som får symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd vil være borte fra jobb i fire uker etter et brudd. Dette antas på bakgrunn av at akutfasen etter et symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd er de første seks til åtte ukene etter brudd. Pasientene er syke med underliggende sykdom som krever glukokortikoidbehandling. De nærmer seg også pensjonsalder, og det er derfor antatt at kun 20 % av pasientene er i fulltidsjobb, som de blir sykemeldt fra i fire uker etter et symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd.

12.10. Samlet ressursbruk

Ved beregning av samlet ressursbruk benyttes forutsetninger for ressursbruk (tabell 12.1), der andelen av pasienter med symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd som benytter en gitt ressurs, og hvor mange enheter av den gjeldende ressursen som benyttes per pasient er oppgitt. Antall pasienter i hver kohorte som benytter hver enkelt ressurs beregnes ut fra antall pasienter med symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd og multipliseres med andel som bruker den enkelte ressurs ut fra forutsetninger for behandling. Mengde brukt per pasient per kohorte per år (tabell 12.2 og 12.3) er beregnet ut fra beregnet antall pasienter som benytter den enkelte ressurs multiplisert med mengde brukt av den enkelte ressursen når den først brukes. Mengde brukt er for eksempel oppgitt som definerte døgndoser for legemidler, timer borte fra jobb for produksjonstap, og så videre (tabell 12.1). For regneeksempel på antall

pasienter i kohorten som benytter en ressurs og på mengde ressurs brukt per pasient, se vedlegg 4.

Tabell 12.1 Forutsetninger for beregning av samlet ressursbruk for behandling av symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd

Ressurser	Andel	Antall	Enhet
Produksjonstap	20 %	150	timer
Legekonsultasjon	100 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehusinnleggelse	20 %	1	opphold
Reise	100 %	100	kilometer
Fysioterapi	65 %	1	behandlingsopplegg
Reise	100 %	30	kilometer
Legemidler	100 %		
Morfin		0	dager
Paralgin forte		12	dager
Paracet		21	dager
Duphalac		36	dager
Legekonsultasjon e/utskrivelse	80 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehjem	20 %	14	dager
Hjemmesykepleier/hjelpepleier	20 %	7	timer
Kun legekonsultasjon	80 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Røntgen	20 %	1	undersøkelse
Fysioterapi	65 %	1	behandlingsopplegg
Reise	100 %	30	kilometer
Legemidler	100 %		
Morfin		2	dager
Paralgin forte		14	dager
Paracet		21	dager
Duphalac		40	dager
Ny legekonsultasjon	50 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehjem	10 %	14	dager
Hjemmesykepleie/hjelpepleier	10 %	7	timer

12.10.1. Postmenopausale kvinner

Tabell 12.2 Oversikt over samlet ressursbruk for behandling av symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd i hver kohorte for postmenopausale kvinner

Arm	Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd	54			16		
Ressurser	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år
Legemidler						
Risedronat	0	0	0	900	365	328 500
Weifa-kalsium m/D-vit	900	365	328 500	900	365	328 500
Morfin	39	2	62	12	2	19
Paralgin forte	51	13	650	15	13	196
Paracet	54	21	1121	16	21	337
Duphalac	54	38	2010	16	38	605
Allmennlege	54	1,6	84	16	1,6	25
Røntgenundersøkelse	9	1	9	3	1	3
Sykehusinnleggelse	11	1	11	3	1	3
Fysioterapi	35	1	35	10	1	10
Sykehjem	6	14	90	2	14	27
Hjelpepleier/hjemmesykepleier	6	7	45	2	7	14
Produksjonstap	11	150	1607	3	150	484
Reise	54	86	4623	16	86	1392

12.10.2. Menn

Tabell 12.3 Oversikt over samlet ressursbruk for behandling av symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd i hver kohorte for menn

Arm	Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd	79			30		
Ressurser	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år
Legemidler						
Risedronat	0	0	0	900	365	328 500
Weifa-kalsium m/D-vit	900	365	328 500	900	365	328 500
Morfin	57	2	91	22	2	35
Paralgin forte	76	13	958	29	13	368
Paracet	79	21	1652	30	21	634
Duphalac	79	38	2962	30	38	1137
Allmennlege	79	2	123	30	2	47
Røntgenundersøkelse	13	1	13	5	1	5
Sykehusinnleggelse	16	1	16	6	1	6
Fysioterapi	51	1	51	20	1	20
Sykehjem	9	14	133	4	14	51
Hjelpepleier/hjemmesykepleier	9	7	66	4	7	25
Produksjonstap	16	150	2368	6	150	909
Reise	79	86	6813	30	86	2615

13. Kostnadsperspektiv og kostnader

Kostnadene i analysen beregnes ut fra et samfunnsperspektiv i 2008 – kroner. Økonomiske konsekvenser ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd fremgår i analysen for samfunnet som helhet. Det betyr at alle relevante kostnader tas med i analysen uansett hvem som bærer kostnadene (pasientene, NAV, sykehusene eller samfunnet generelt, inkludert arbeidsgivere). Samfunnets direkte samlede kostnader til legemidler, legebesøk, sykehusinnleggelse, fysioterapi, sykehjemsinnleggelse, hjemmehjelp og reise er beregnet. Indirekte kostnader er beregnet ut fra et antatt produksjonstap som følge av tapt arbeidstid.

Uhåndgripelige kostnader er utelatt, da dette er kostnader som følge av vertebrale kompresjonsbrudd som er vanskelig å sette en pris på (som smerte, funksjonstap på grunn av immobilitet, angst og frykt for nye brudd), noe som er nødvendig for å få beregnet dem med i en kostnadseffektanalyse.

Da analysen kun strekker seg over ett år har det ikke vært nødvendig å diskontere fremtidige effekter og kostnader.

Det er benyttet norske enhetskostnader som grunnlag for beregningene.

13.1. Legemidler

Legemiddelkostnadene er hentet fra Statens legemiddelverks prisdatabase. I legemiddeløkonomiske analyser sett fra et samfunnsperspektiv skal merverdiavgift (MVA) ikke tas med da de kun utgjør en samfunnsmessig overføring og legemiddelkostnadene er derfor basert på apotekets utsalgspris (AUP) ekskludert MVA på 25 %.

Tabell 13.1 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Virkestoff	Styrke	DDD[21]	Pakn.str.	AUP	AUP-MVA per DDD
Optinate®	Risedronat	5 mg	5 mg	28*	322	9,20
				84*	896	8,50
Weifakalsium med D-vitamin 500 mg/400 IE®	Kalsium, D-vitamin	500 mg, 400 IE	2 tabletter***	120*	157	2,10
Morfin®	Morfin	30 mg	100 mg	20*	97	12,90
Paralgin forte®	Paracetamol, kodein	400 mg, 30 mg	3 tabletter	100*	150	3,60
Paracet®	Paracetamol	1 g	3 g	100*	83	2,00
Duphalac®	Laktulose	667 mg/ml	10 ml	1000**	150	1,20

* tabletter

** milliliter

*** her er ikke DDD benyttet, men vanligste dosering ved osteoporose, som er 1 tablett 2 ganger daglig

Kostnadene for behandling med Optinate® (risedronat) består av forbruket av legemiddelet og legebesøk på grunn av bivirkninger. Insidensen av alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til at pasienter trakk seg fra studien var lik i risedronat- og placebogruppen, beregninger av kostnader på grunn av bivirkninger er derfor ikke tatt med i analysen. Som nevnt tidligere gis Optinate® (risedronat) som 5 mg tablett 1 gang daglig. I analysen antas 1 års behandling å tilsvare 365 tabletter. Prisen for behandling med Optinate® (risedronat) i ett år er 3163,10 kroner (beregnet ut fra en antagelse om at 80 % av tablettene er fra 84 pakninger og 20 % fra 28 pakninger).

13.2. Sykehus

Kostnader for behandling av brudd på sykehus er hentet fra "Innsatsstyrt finansiering 2008" utgitt av Sosial- og helsedirektoratet. Enhetsrefusjon for 2008 er satt til 33 647 kroner.

Somatisk pasientbehandling dekkes gjennom en basisbevilgning på 60 % og innsatsstyrt finansiering (ISF) på 40 %. Hver DRG har en beregnet kostnadsvekt, som er en relativ størrelse som uttrykker hva alle opphold i en DRG i gjennomsnitt koster i forhold til gjennomsnittspasienten. ISF-refusjonen for døgn- og dagbehandling beregnes på følgende måte: Korrigerte DRG-poeng (vekt)*0,40*33 647[44].

I denne analysen er det lagt til grunn at den fulle DRG-kostnaden er det beste uttrykket for samfunnets samlede kostnader i forbindelse med innleggelse ved sykehus, og dette er beregnet på følgende måte: Korrigerte DRG-poeng (vekt)*33 647.

Tabell 13.2 Kostnader ved sykehusinnleggelse ved vertebralt kompresjonsbrudd

DRG	Vekt	Enhetsrefusjon	Samfunnets kostnad*
243, Ryggglidelser, traumatiske tilstander og symptomer i ryggen	0,59	33 647	19 852

*Den fulle kostnaden for den enkelte DRG er Enhetsrefusjon multiplisert med vekten

Den fulle kostnaden for innleggelse på sykehus med DRG 243 er 19 852 kroner per opphold.

13.3. Lege

For de som ikke blir innlagt på sykehus er det antatt at lege kontaktes for konsultasjon, resept på analgetika og eventuelt henvisning til fysioterapeut og/eller røntgen. Kostnader for legekonsultasjon er hentet fra ”Fastlegetariffen – normaltariiff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt”[45].

Tabell 13.3 Oversikt over kostnader for legekonsultasjon

Takst	Honorar	Refusjon	Egenandel	Samfunnets kostnad*
2ad, Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege	130	0	130	260
2ck**, Tillegg for tidsbruk ved konsultasjonsvarighet utover 20 min., per påbegynt 15 min	108	108	0	216
2dd***, Tillegg for allmennlege som har fått godkjent videre- og etterutdanningsprogram i henhold til spesialistreglene i allmennmedisin i Norge i løpet av de siste 5 år	65	35	30	130

*Ved legebesøk er 50 % av honoraret dekket av drifttilskudd, de reelle kostnadene blir dermed honoraret multiplisert med 2

** Dette er ofte eldre og syke pasienter, det antas derfor at halvparten av pasientene bruker mer enn 20 minutter på konsultasjonen

*** 2/3 av alle allmennleger i Norge er spesialister

To tredeler av alle allmennleger i Norge er spesialister[71], noe som medfører økte kostnader ved konsultasjon. Halvparten av konsultasjonene antas å vare i over 20 minutter siden dette er svært syke og ofte eldre mennesker, dette medfører også økte kostnader.

Tabell 13.4 Beregning av kostnader for en gjennomsnittlig legekonsultasjon

Beskrivelse	Kroner
Egenandel og driftstilskudd 130 kr/ 50 %	260
Tillegg for tidsbruk (108 kr/ 50 %)*50 %	108
Tillegg for spesialist i allmennmedisin (65 kr/ 50 %)*2/3	87
Sum	455

Samlet gjennomsnittlig kostnad for ett legebesøk er 455 kroner forutsatt at 2/3 av alle allmennleger i Norge er spesialister og at 50 % av konsultasjonene varer i mer enn 20 minutter.

13.4. Røntgen

Kostnader for røntgen er hentet fra "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter", kapittel II B takster for private røntgenvirksomheter[47] og fra "Fastlegetariffen – normaltariff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt"[45].

Kostnaden knyttet til ekstra ressursbruk ved henvisning til røntgen er innberegnet i enhetskostnaden for røntgen, basert på takst benyttet fra fastlegetariffen er 1h "Skriving av resept, utfylling av sykmeldingsattest del I, rekvisisjon til røntgen og fysioterapi og henvisning til spesialist på gul henvisningsblankett fra RTV ved enkel pasientkontakt".

Takst benyttet fra "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter", er 899 a "Tillegg for undersøkelse/behandling for pasient fra helseregion hvor det regionale helseforetaket har avtale med instituttet", som er på kroner 200. I tillegg kommer selve røntgenundersøkelsen. Det antas at primærkategori PK112 RG u/kontrast enkel benyttes, og at det tas tre røntgenbilder, et frontalt og to sidebilder[15]. Enhetspris er 233 kroner og hver primærkategori er vektet. PK 112 har vekten 0,16. Refusjonen beregnes som sum prisvekter, korrigert for relevant insentivsats, multiplisert med enhetspris. Om man benytter samme primærkategori flere ganger vil vekten diskonteres til 80 % av full vekt fra andre gang den benyttes, og det er denne sammenlagte vekten man multipliserer med enhetsprisen(tabell 13.5).

Tabell 13.5 Kostnader ved røntgenundersøkelse

	Enhetspris/egenandel	Vekt	Diskontert vekt
	233		
PG112 RG u/kontrast enkel		0,16	0,128
Sum, tre PK 112			0,416*
Takst 899 a**	200		
Takst 1h, rekvisisjon til røntgen fra behandlende lege***	70		
SUM****	367		

*Beregnet ut fra $0,16 * (0,16 * 2 * 0,8)$

** Tillegg for undersøkelse/behandling for pasient fra helseregion hvor det regionale helseforetaket har avtale med instituttet

***Egenandel er 35 kroner, men medberegnet 50 % i driftstilskudd blir totale kostnader for rekvisisjon 70 kroner

****Beregnet ut fra rekvisisjon+egenandel+(diskontert vekt*enhetspris)

13.5. Fysioterapi

Kostnader for fysioterapi er hentet fra ”Forskrift om stønad til dekning av utgifter til fysioterapi”, kapittel III Takster[46] og fra ”Fastlegetariffen – normaltariff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt”[45].

Tabell 13.6 Oversikt over takster for fysioterapi

Behandling	Egenandel	Refusjonstakst	Honorartakst
1a Undersøkelse ved igangsetting av behandlingsopplegg	140	100	240
1c Tillegg for varighet ut over 30 minutter, jf. takst 1a og 1b	0	85	85
2a Øvelsesbehandling/ bløtvevsbehandling/massasje i 20 min	70	15	85
10 Veiledet trening, minst ½ time	0	33	33
21 Varme-/kuldepakninger	10	2	12
40 Tillegg for undersøkelse og/eller behandling av pasient over 70 år/rullestolbruker	0	18	18
Takst 1h, rekvisisjon til fysioterapeut av behandlende lege	35	0	35*

*Totale kostnader for rekvisisjon fra lege blir 70 kroner medberegnet 50 % driftstilskudd (takst er hentet fra fastlegetariffen)

Tabell 13.7 Beregning av pris for ett behandlingsopplegg med fysioterapeut

Takst	Refusjon	Egenandel	Honorar	Antall	Sum
1h, rekvisisjon fra fastlege	0	35	70	1	70
SUM rekvisisjon					70
1a Undersøkelse ved igangsetting av behandlingsopplegg	100	140	240	1	240
1c Tillegg for varighet over 30 min	85	0	85	0,5	43
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM undersøkelse ved igangsetting					288
2a Øvelsesbehandling/bløtvevsbehandling/massasje i 20 min	15	70	85	2	170
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM Massasje					175
10 Veiledet trening, minst ½ time	33	0	33	10	330
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM trening					335
21 Varme-/kuldepakninger	2	10	12	4	48
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM Varmepakninger					53
SUM Behandlingsregime					922

Ved behandling hos fysioterapeut antas det at det foreligger rekvisisjon fra lege (takst 1h, fastlegetariffen), en undersøkelse ved igangsetting av behandlingsopplegget (takst 1a), at halvparten av konsultasjonene varer i mer enn 30 minutter (takst 1c), to massasjeøkter (takst 2a), ti veiledede treningstimer (takst 10), fire behandlinger med varmpakning (takst 21) og at 30 % av pasientene er over 70 år (takst 40), dette utgjør en samlet kostnad på 922 kroner for et gjennomsnittlig behandlingsopplegg hos fysioterapeut.

13.6. Sykehjem

Kostnader for opphold på sykehjem er hentet fra en rapport utarbeidet av Sintef i 2001[72], der gjennomsnittlige utgifter per bruker per måned beregnet ut fra 14 forskjellige sykehjem (tabell 13.8).

Tabell 13.8 Pris for sykehjemsopphold i 2001

Gjennomsnittlig pris per bruker per måned	35 294
Gjennomsnittlig antall dager per måned	30,5
Gjennomsnittlig pris per bruker per døgn	1157

Tabell 13.9 Beregning av kostnaden for opphold på sykehjem

Beskrivelse	Kroner
Gjennomsnittlig pris per bruker per døgn i 2001	1157
Konsumprisindeksen[73]	1,12236
Gjennomsnittlig pris per bruker per døgn i 2008 1157 kr*1,12236	1299
Pris for 14 dagers opphold på sykehjem 1299 kr*14	18 186

Kostnader for opphold på sykehjem i 14 dager er 18 186 kroner.

13.7. Hjemmesykepleier/ hjelpepleier

Gjennomsnittlig månedslønn for sykepleier og hjelpepleier er hentet fra Statistisk sentralbyrå[49]. Gjennomsnittlig månedslønn for sykepleier per 1. oktober 2007 er 28 596 kroner. Gjennomsnittlig månedslønn for hjelpepleier per 1. oktober 2007 er 25 558 kroner. Det er antatt 36 % skatt, 20 arbeidsdager i løpet av en måned og 7,5 timers arbeidsdag.

Tabell 13.9 Gjennomsnittlig lønn for sykepleier og hjelpepleier

	Sykepleier	Hjelpepleier
Gjennomsnittlig månedslønn	28 596	25 558
Skatteprosent	36 %	36 %
Månedslønn – skatt	18 301	16 357
Arbeidstimer i løpet av en måned	20	20
Arbeidstimer i løpet av en dag	7,5	7,5
Gjennomsnittlig timelønn etter skatt	122	109

Tabell 13.10 Beregninger av kostnaden for hjemmetjeneste

Beskrivelse	Kroner
Gjennomsnittlig timelønn for sykepleier og hjelpepleier (122 kr + 109 kr)/2	116
Pris for 7 timer hjemmetjeneste 116 kr*7	809

Kostnader for hjemmesykepleie er nok i realiteten høyere enn bare timelønnen til den ansatte som utfører arbeidet, da lønn kun omfatter 70 – 80 % av totale kostnader for arbeidsgiver[74]. Å bare ta med timelønnen i beregningene gjør dette til et konservativt estimat av kostnadene ved hjemmetjeneste.

13.8. Reise

I henhold til transportansvarlig Nils Juel Lindholm ved Helse Sør-Øst, er gjennomsnittlig pris med taxi 12 kroner per kilometer.

13.9. Produksjonstap

I denne analysen beregnes kun produktivitetstap knyttet til lønnet arbeid.

Produksjonstapet beregnes ved Human Capital-metoden, der produksjonstapet antas likt med lønnskostnadene. Tapet beregnes som antall timer pasienten er borte fra jobb multiplisert med timekostnaden. Siden analysen sees fra et samfunnsmessig perspektiv trekkes skatt fra timelønnen.

Lønnen er hentet fra Statistisk sentralbyrå, der gjennomsnittlig månedslønn for alle arbeidstakere i 2006 var 30 600 kroner før skatt[48]. Det er antatt 36 % skatt, 20 arbeidsdager per måned og 7,5 timers arbeidsdag.

Tabell 13.11 Gjennomsnittlig månedslønn og timelønn etter skatt

Gjennomsnittlig månedslønn	30 600
Skattesats	36 %
Månedslønn – skatt	19 548
Arbeidsdager i løpet av en måned	20
Arbeidstimer per dag	7,5
Timelønn – skatt	131

Siden gjennomsnittsalderen i studiepopulasjonen var 58,9 år og populasjonen bestod av pasienter med sykdommer som krevde behandling med glukokortikoider (dermed relativt syke pasienter) antas det at kun 20 % av populasjonen har fulltidsjobb, og at de er borte fra jobb 4 uker etter et vertebralt kompresjonsbrudd. Dette vil ikke føre til et overestimat av indirekte kostnader, da man regner de første seks til åtte ukene etter virvelbrudd som akutfase.

Produksjonstapet for en person som er borte fra jobb i 20 dager, og som jobber 7,5 timer hver dag utgjør: $20 \cdot 7,5 \cdot 131$ kroner = 19 650 kroner.

14. Resultater

Analysen baseres på en meta-analyse av Wallach et al. og er en piggy-back av denne. Det vil si at det kun er forskjeller i kostnader som er beregnet, både for behandlingsgruppen og kontrollgruppen. Effekten i de to gruppene er ekstrapolert ut fra andel som fikk vertebralt kompresjonsbrudd i studien til en kohorte på 1000 i hver gruppe, ressursbruket er beregnet ut fra symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd i hver kohorte.

I analysen sammenlignes kostnadene og effektene forbundet med 1 års behandling av risedronat, kalsium og vitamin D med placebo, kalsium og vitamin D.

Samlede kostnader og den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, ICER er presentert i tabellene nedenfor. ICER er gitt i kostnader per unngåtte brudd.

14.1. Postmenopausale kvinner

14.1.1. Samlede kostnader

Samlede kostnader beregnes ved å multiplisere mengde ressurser brukt av hver enkelt ressurs med enhetskostnaden for gjeldende ressurs.

For eksempel er det i placebokohorten brukt 650 definerte døgndoser (DDD) paralgin forte, enhetskostnaden for en DDD paralgin forte er 3,60 kroner, og samlet kostnad for paralgin forte blir da for placebokohorten:

$650 \text{ DDD} * 3,60 \text{ kroner} = 2\,345 \text{ kroner}$.

Tabell 14.1 Oversikt over samlede kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd i hver kohorte for postmenopausale kvinner

Kostnader	Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd		54			16	
Ressurser	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år
Risedronat	0	8	0	328 500	8	2 846 750
Weifa-kalsium m/D-vit	328 500	2	688 536	328 500	2	688 536
Morfin	62	12	798	97	12	240
Paralgin forte	650	3	2 345	196	3	706
Paracet	1 121	2	2 222	337	2	669
Duphalac	2 010	1	2 410	605	1	726
Allmennlege	84	455	37 997	25	455	11 440
Røntgenundersøkelse	9	367	3 145	3	367	947
Sykehusinnleggelse	11	19 852	212 697	3	19852	64 038
Fysioterapi	35	922	32 109	10	922	9 667
Sykehjem	90	1 299	116 890	27	1299	35 193
Hjemmesykepleie/ hjemmehjelp	45	116	5 199	14	116	1 565
Produksjonstap	1 607	131	209 829	484	131	63 174
Reise	4 623	12	55 479	1 392	12	16 703
Sum kostnader per kohort per år			1 369 655			3 740 354

14.1.2. ICER

Tabell 14.2 Samlede kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd ved bruk av placebo eller risedronat for postmenopausale kvinner

Kostnader	Placebo	Risedronat	Differanse
Legemidler	696 311	3 537 627	2 841 315
Lege	37 997	11 440	-26 557
Sykehus	212 697	64 038	-148 659
Andre	422 649	127 249	-295 400
SUM	1 369 655	3 740 354	2 370 699
Totalt antall unngåtte brudd	161	48	-112
Inkrementell kostnad per unngåtte brudd			21 105

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader risedronat} - \text{kostnader placebo}}{\text{Effekt risedronat} - \text{effekt placebo}}$$

$$= \frac{3\,740\,354 - 1\,369\,655}{161 - 48}$$

$$= \underline{21\,105} \text{ kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd}$$

14.2. Menn

14.2.1. Samlede kostnader

Samlede kostnader beregnes ved å multiplisere mengde ressurser brukt av hver enkelt ressurs med enhetskostnaden for gjeldende ressurs.

Tabell 14.3 Oversikt over samlede kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd i hver kohorte for menn

Kostnader	Arm			Risedronat		
		Placebo				
Antall symptomatiske brudd		79			30	
Ressurser	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år
Risedronat	0	9	0	328 500	9	2 846 750
Weifa-kalsium m/D-vit	328 500	2	688 536	328 500	2	688 536
Morfin	91	13	1 176	35	13	451
Paralgin forte	958	4	3 456	368	4	1 326
Paracet	1 652	2	3 274	634	2	1 257
Duphalac	2 962	1	3 552	1 137	1	1 363
Allmennlege	123	455	55 996	47	455	21 493
Røntgenundersøkelse	13	367	4 635	5	367	1 779
Sykehusinnleggelse	16	19 852	313 448	6	19 852	120 314
Fysioterapi	51	922	47 318	20	922	18 163
Sykehjem	133	1 299	172 258	51	1 299	66 119
Hjemmesykepleier/hjemmehjelp	66	116	7 661	25	116	2 941
Produksjonstap	2 368	131	309 221	909	131	118 691
Reise	6 813	12	81 758	2 615	12	31 382
Sum kostnader per kohort per år			1 692 290			3 920 565

14.2.2. ICER

Tabell 14.4 Oversikt over samlede kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd ved bruk av placebo eller risedronat for menn

Kostnader	Placebo	Risedronat	Differanse
Legemidler	699 994	3 539 684	2 839 690
Lege	55 996	21 493	-34 502
Sykehus	313 448	120 314	-193 135
Andre	622 852	239 074	-383 777
SUM	1 692 290	3 920 565	2 228 275
Totalt antall unngåtte brudd	237	91	-146
Inkrementell kostnad per unngåtte brudd			15 269

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader risedronat} - \text{kostnader placebo}}{\text{Effekt risedronat} - \text{effekt placebo}}$$

$$= \frac{3\,920\,565 - 1\,692\,290}{237 - 91}$$

$$= \underline{15\,269} \text{ kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd}$$

15. Sensitivitetsanalyse

ICER påvirkes av antagelsene som er gjort i analysen. De mest sentrale parametere i analysen som utgjør de mest usikre antagelsene og som bærer de høyeste kostnadene er endret for å se hvor mye disse antagelsene påvirker ICER (tabell 15.1).

Effekt

Siden analysen er en piggy-back blir effekter i studien brukt som bakgrunn for beregning av effekter i analysen. I studien er det tatt røntgenbilder ved baseline og etter 12 måneder av hele populasjonen, og alle vertebrale brudd (innenfor gitt definisjon) ble diagnostisert på grunnlag av røntgenundersøkelser. I studier er det funnet at bare 1/3 av alle vertebrale kompresjonsbrudd er symptomatiske[42], og dermed vil føre til behandling og medføre kostnader. I analysen er dette lagt til grunn for beregning av kostnadene ved ressursbruk. I sensitivitetsanalysen er ICER per unngåtte symptomatiske brudd beregnet. Dette betyr at kostnadene for behandling av vertebrale kompresjonsbrudd er basert på at 1/3 er behandlingskrevende, og at effekten er basert på at kun 1/3 av bruddene diagnostiseres, og i så måte unngås.

Legemiddelkostnader

Maksimalprisen på risedronat som er fastsatt av Statens legemiddelverk er benyttet i analysen. Når patenttiden for Optinate® utløper er det rimelig å anta generisk konkurranse, noe som vil medføre trinnpris og at prisen på legemiddelet mest sannsynlig senkes med 55 % etter et halvt år med generisk konkurranse. Etter trinnprismodellen vil prisen på hva som refunderes av NAV kuttes med 30 % når et generisk preparat kommer på markedet. Om omsetning i AUP er mindre enn 100 millioner kroner siste 12 måneder før generisk konkurranse kuttes refusjonspris til 55 % etter seks måneder med generisk konkurranse[75]. Omsetningen av Optinate® (risedronat) var i 2007 i underkant av 5 millioner kroner[20]. Det vil si at når det kommer et generisk preparat på markedet vil prisen først kuttes med 30 % og etter seks måneder med 55 %. I sensitivitetsanalysen antas det at prisen på risedronat vil senkes med 55 % om et generisk preparat kommer på markedet.

Det er også gjennomført en sensitivitetsanalyse basert på prisen av alendronat. Det antas at en tablett på 10 mg alendronat brukes daglig i 365 dager. Prisen for en tablett 10 mg alendronat er beregnet til 1,87 kroner (beregnet ut fra trinnpris av 98 pakning alendronat på 229 kroner, at det brukes 365 tabletter per år fratrukket MVA på 25 %).

Sykehusinnleggelse

Antagelsen om andelen av pasienter som innlegges ved sykehus på grunn av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd er beheftet med usikkerhet. Videre er innleggelse ved sykehus en av de største kostnadsbærerne ved behandling av vertebralt kompresjonsbrudd, og følgelig er det gjort en sensitivitetsanalyse der eventuelle konsekvenser av endringer i antatt andel som innlegges belyses. I basecase ble det antatt at 20 % av alle som får symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd blir innlagt ved sykehus. I sensitivitetsanalysen antas det at 10 % og 30 % blir innlagt ved sykehus.

Fysioterapi

I likhet med hvor stor andel som innlegges ved sykehus, finnes det ingen data på hvor mange som henvises til fysioterapeut, og her er det heller ingen standardiserte behandlingsopplegg om man blir henvist. I basecase ble det antatt at 65 % ble henvist til fysioterapeut. I sensitivitetsanalysen antas det at 30 % henvises til fysioterapeut. Behandlingsopplegget vil ikke bli testet i en sensitivitetsanalyse da det vil utgjøre ubetydelige forskjeller i kostnader.

Sykehjem

Innleggelse på sykehjem utgjør en stor kostnad ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd. I basecase ble det antatt at 20 % av de som innlegges ved sykehus innlegges på sykehjem etter utskrivelse, og at 10 % av de som kun konsulterer lege innlegges på sykehjem. I sensitivitetsanalysen antas at ingen blir innlagt på sykehjem, og at 10 % flere blir innlagt.

Reise

Ved beregning av reisekostnader ble det antatt at gjennomsnittlig avstand til sykehuset er 5 mil hver vei. I sensitivitetsanalysen antas det at gjennomsnittlig avstand til sykehuset er 3 mil hver vei og 10 mil hver vei.

Indirekte kostnader

Produksjonstap er en parameter som utgjør en stor del av de totale kostnadene. Størrelsen på produksjonstapet er beheftet med usikkerhet, det er usikkert hvor mange som faktisk er i arbeid, og hvor lenge de eventuelt vil være borte fra jobb. Ved beregning av produksjonstap ble det antatt at 20 % av populasjonen var i fast jobb, og at de var borte fra jobben i fire uker. I sensitivitetsanalysen antas at ingen personer er i jobb, og dermed intet sykefravær, alternativt at 30 % er i jobb, og er borte fra jobben i fire uker.

Legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse

Siden sykehusinnleggelse er en usikker parameter som bærer store kostnader skal det i sensitivitetsanalysen testes hvordan ICER endres når kun 10 % innlegges ved sykehus og hvis kostnadene for risedronat senkes med 55 %.

Effekt og legemiddelkostnader

Effekt og legemiddelkostnader er to viktige parametere for beregning av ICER. Det antas at prisen for risedronat senkes med 55 % ved generisk konkurranse, i tillegg til at prisen for risedronat settes lik prisen for alendronat samtidig som beregning av effekt baseres på antall unngåtte symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd.

Effekt, legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse

Effekt, legemiddelkostnader og sykehusinnleggelse er de tre parameterne som har størst innvirkning på ICER. Det er derfor viktig å teste disse sammen i en sensitivitetsanalyse.

Det antas i sensitivitetsanalysen at 1/3 av alle vertebrale kompresjonsbrudd er symptomatiske og brukes som grunnlag for beregning av effekt, at legemiddelkostnadene senkes med 55 % og at kun 10 % innlegges ved sykehus

Halvering av alle andre kostnader enn legemiddelkostnadene

Kostnadene for behandling med risedronat utgjør den største kostnaden ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd. For å teste hvor stor påvirkning de andre parametrene og antagelsene gjort i analysen har på ICER er alle kostnader som ikke er knyttet til legemidler halvert i sensitivitetsanalysen.

Resultat av sensitivitetsanalysene

Tabell 15.1 Resultat av sensitivitetsanalyser

Scenario	ICER, postmenopausale kvinner	ICER, menn
Basecase: ICER per unngåtte brudd	21 105	15 269
ICER per unngåtte symptomatiske brudd	63 316	48 808
Legemiddelkostnader		
– - 55 %	7 166	4 540
– Tilsvarende pris for alendronat	1 231	- 28
Sykehusinnleggelse		
– 10 % innlegges	21 874	16 038
– 30 % innlegges	20 336	14 501
Fysioterapi 30 % henvises	21 255	15 419
Sykehjem		
– ingen innlegges	21 830	15 993
– 10 % flere innlegges	20 502	14 666
Reisevei til sykehus		
– 3 mil	21 137	15 301
– 10 mil	21 025	15 189
Produksjonstap		
– ingen i jobb	22 411	16 575
– 40 % borte fra jobb i fire uker	19 800	13 964
Legemiddelpris senkes med 55 % og 10 % innlegges ved sykehus	7 935	5 309
ICER per unngåtte symptomatiske brudd og legemiddelkostnader		
– - 55 %	21 499	13 621
– Tilsvarende pris for alendronat	3 692	- 85
ICER per unngåtte symptomatiske brudd, 10 % innlegges ved sykehus og legemiddelpris senkes med 55 %	23 806	15 927
Halvering av alle andre kostnader enn legemiddelkostnadene	23 200	17 364

Ut fra resultatene i sensitivitetsanalysen er det klart at de to parametrene som påvirker ICER mest er effekt og kostnader av risedronat. Det er ingen av de andre parametrene som påvirker ICER nevneverdig, noe som forteller at antagelsene som er gjort vedrørende ressursbruk ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd ikke er utslagsgivende for resultatet. Dette ser man også ut fra den siste sensitivitetsanalysen, der alle andre kostnader enn legemiddelkostnadene ble halvert, hvor ICER ikke økes i noen betydelig grad.

Endring av ICER til antall unngåtte symptomatiske brudd i stedet for antall unngåtte brudd totalt er drastisk. Disse bruddene er også de som vil koste noe i klinisk praksis, og denne ICER blir i så måte kanskje det mest rette resultatet hvis man kun anser symptomatiske brudd for brudd som vil medføre kostnader for samfunnet og lidelser for pasientene, noe som er diskutabelt.

Ved endring av både effekt og kostnader av risedronat samtidig, ser vi at ICER går tilbake til basecase. Det er sannsynlig at det vil komme generisk konkurranse på markedet om noen år, og da vil bruk av risedronat for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose bli betydelig mer kostnadseffektivt.

16. Diskusjon

Bakgrunn

Pasienter som behandles langvarig med perorale glukokortikoider har betydelig forhøyet risiko for å utvikle eller forverre osteoporose. Disse pasientene har derfor et klart klinisk behov for medisinsk forebygging og/eller behandling av denne lidelsen.

Glukokortikoider brukes ved en rekke autoimmune sykdommer, der sykdommen i seg selv kan være en risikofaktor for utvikling av osteoporose. Ved behandling med glukokortikoider er risiko for brudd til stede ved høyere BMD enn ved postmenopausal osteoporose[4].

Behandling med legemidler som øker bentettheten bør derfor starte tidligere ved glukokortikoid-indusert osteoporose enn ved andre former for osteoporose. Slik behandling er også anbefalt av Statens legemiddelverk[4].

Statens legemiddelverk anbefaler behandling med bisfosfonat ved bruk av glukokortikoider om man har flere risikofaktorer som kan disponere for osteoporose, men det ytes ikke generell refusjon for slik behandling med mindre man er postmenopausal kvinne og har hatt et lavenergibrudd.

Problemstilling

Problemstillingen i denne masteroppgaven er å analysere hvorvidt risedronat utgjør et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose hos postmenopausale kvinner/menn som skal behandles med perorale glukokortikoider i minst 12 måneder.

Metode og resultater

For å kunne vurdere det økonomiske aspektet ved bruk av risedronat ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose er det utført en kostnadseffektanalyse basert på en meta-analyse av kliniske studier i den aktuelle pasientpopulasjonen[65]. Den legemiddeløkonomiske analysen er gjennomført som en piggy-back analyse av den tidligere omtalte meta-analysen, og er utført etter retningslinjene fra Statens legemiddelverk. I analysen er kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd beregnet for postmenopausale kvinner og for menn. ICER for disse er henholdsvis 21 105 kroner og 15 269 kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd. Norske retningslinjer for behandling av osteoporotiske brudd er brukt som grunnlag for ressursberegning av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd.

Analysemetoden

I en piggy-back analyse er som regel populasjonen, kostnader og effekter definert kvalitativt og kvantitativt på forhånd. I meta-analysen som kostnadseffektanalysen bygger på var ikke ressursbruk og kostnader presenter i studien, og slik sett danner ikke meta-analysen et fullstendig grunnlag for en piggy-back analyse i så måte. Analysen som er blitt utført her har tatt utgangspunkt i forskjellen i effekter som ble rapportert i meta-analysen og er slik sett en piggy-back analyse. Ressursbruk og kostnader er imidlertid ikke direkte hentet fra den meta-analysen og slik sett avviker den gjennomførte analysen fra en stringent gjennomført piggy-back analyse, men har den fordel at antagelser om ressursbruk er gjort mest mulig i tråd med det som kan forventes i normal klinisk praksis.

En vesentlig fordel ved å gjennomføre en piggy-back analyse er at denne analysemetoden som oftest er relativt enkel å gjennomføre. Generelt sett gir piggy-back analyser data med god intern validitet, fordi data som genereres med hensyn til effekt og ressursbruk blir hentet fra samme kontekst. Den økonomiske analysen drar nytte av randomisering og blinding som reduserer bias i sammenligning mellom de to behandlingsarmene.

Ulemper ved en piggy-back analyse er at den kan gi begrenset ekstern validitet, og dermed overføringsverdi til klinisk praksis. Studiepopulasjonen i en klinisk studie er som oftest selektert basert på studiedesign med hensyn til eksklusjons- og inklusjonskriterier av pasienter. Strengt seleksjonskriterier i en studie som en analyse bygger på kan gi begrenset overførbarhet til normal klinisk praksis, avhengig av hvor representative pasientene i de kliniske studiene er i forhold til pasienter man vil møte i klinisk praksis.

En piggy-back analyse fanger ikke opp effekter ut over studiens varighet. Siden glukokortikoider som oftest brukes ved kroniske sykdommer som astma, revmatoid artritt og inflammatoriske tarmsykdommer, som kan være livslange sykdommer, er det en begrensning ved analysen at man kun kan si noe om effekter, kostnader og bivirkninger og dermed legemiddelets kostnadseffektivitet i den perioden som tilsvarer studiens varighet.

Et godt alternativ til en piggy-back analyse vil være å gjennomføre en Markov modell. Dette er en type modell som er ofte er godt egnet til å analysere alternative intervensjoners kostnadseffektivitet ved kroniske sykdommer, der risiko for sykdom endres over tid. En Markov modell beskriver sykdomsutvikling ved å distribuere pasienter i ulike stadier, for

eksempel, frisk, lav BMD (osteopeni), osteoporose og etablert osteoporose. Tiden defineres i ulike sykluser på for eksempel ett halvt år eller ett år, og etter en syklus ser man hvor mange som har endret sykdomsstadium. Alle hendelser i sykdomsutvikling blir beskrevet som overgang fra et stadium til et annet, og hvert stadium blir beskrevet i form av kostnader og utilities. I en Markov modell kan en og samme person endre sykdomsstadium flere ganger, og modellen fanger dermed opp dersom en hendelse, for eksempel et brudd skjer flere ganger. Noe som vil medføre økte kostnader i forhold til om pasienten bare går fra å ha lav BMD til å få et brudd, og dette bare registreres én gang.

I en modellanalyse ville man teoretisk sett stått friere med hensyn til valg av referansealternativ enn i en piggy-back analyse og det ligger også til grunn i analysemetoden at det er mulig å projisere kostnader og konsekvenser av behandlingsalternativene over tid, det vil si utover varigheten av de kliniske studiene. Det er vanligvis slik at det må gjøres en rekke antagelser om forskjeller i effekt og ressursbruk knyttet til de ulike behandlingsalternativene over tid i en modellanalyse og resultater av slike analyser er derfor ofte beheftet med usikkerhet.

En modellanalyse gir mulighet for å knytte effektmål til konsekvenser for livskvalitet, noe som gjør det lettere å sammenligne den inkrementelle kostnadseffektiviteten ved en behandling innen en annen indikasjon med den inkrementelle kostnadseffektiviteten ved en behandling innen en annen indikasjon. Dette gir et mulig grunnlag for beslutningstakere for å kunne prioritere mellom nye behandlingsmetoder innen ulike indikasjoner og sykdommer.

En Markov modell kunne derfor potensielt vært en hensiktsmessig alternativ tilnærming til å belyse problemstillingen i denne masteroppgaven. Innenfor rammen av en masteroppgave ble det imidlertid vurdert slik at utarbeidelsen av en Markov modell ble ansett å være for omfattende.

Klinisk studiegrunnlag og generaliserbarheten av resultatene

De to studiene meta-analysen var basert på ble utført i Nord-Amerika og Europa. Den ene studien inkluderte 228 pasienter ved 23 nordamerikanske sentre, den andre inkluderte 290 pasienter ved 28 europeiske senter. I den første studien hadde deltagerne brukt glukokortikoider tre måneder eller mindre før rekruttering, i den andre studien hadde deltagerne brukt glukokortikoider i minst seks måneder før rekruttering. Det er en viss usikkerhet forbundet med hvorvidt pasientpopulasjonen i de kliniske studiene er representative for de pasientene man møter i norsk klinisk praksis, med hensyn til risiko for utvikling av glukokortikoid-indusert osteoporose, risiko for brudd og forebygging og behandlingspraksis. Siden meta-analysen har slått sammen to pasientpopulasjoner fra to forskjellige kontinenter, og det ene kontinentet er Europa, kan man anta at pasientpopulasjonen er nok like til at man kan overføre effektene funnet i studien til norske forhold. Det at det er forskjeller i inklusjonskriterier for tidligere bruk av glukokortikoider mellom de to kliniske studiene meta-analysen bygger på, der den ene studien krevde bruk av glukokortikoider i minst seks måneder før studiestart, mens den andre studien krevde bruk av glukokortikoider i maks tre måneder før studiestart, gjør resultatene mer overførbare til den generelle populasjon, og ikke bare til de som har brukt glukokortikoider i mindre enn tre måneder *eller* de som har brukt glukokortikoider i mer enn seks måneder.

De underliggende sykdommer pasientene ble behandlet med glukokortikoider for var revmatoid artritt, polymyalgia revmatika, temporal artritt, KOLS, astma, systemisk lupus erythematosus, polymyositt, vaskulitt, Bechets sykdom, og forskjellige hudsykdommer. Det er rimelig å anta at disse sykdommene er i samsvar med sykdommer som behandles med glukokortikoider i Norge, og der pasientene derfor vil kunne ha høy risiko for osteoporose. En sykdomsgruppe som er utelatt i studien er pasienter inflammatoriske tarmsykdommer som ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Dette er malabsorpsjonssykdommer, som kan føre til mangelsykdommer, og pasienter med disse sykdommene har dermed økt risiko for utvikling av osteoporose. Det er ikke sikkert at resultatene fra den legemiddeløkonomiske analysen er direkte overførbare til denne sykdomsgruppen, men siden både underliggende sykdom og glukokortikoidbruk gir økt risiko for osteoporose er det sannsynlig at disse pasientene også vil ha positiv effekt av forebyggende behandling med risedronat. En annen pasientpopulasjon som heller ikke er representert i studien er organtransplanterte. Dette er pasienter som ofte bruker høye doser glukokortikoider over lange perioder og det vil derfor være rimelig å anta

at det er hensiktsmessig med forebyggende behandling med risedronat også for disse pasientene.

Frafall og compliance i studier kan avvike fra frafall og compliance i klinisk praksis. Compliance styres av pasientens motivasjon, vilje og hukommelse, dette kan påvirkes av behandler og oppfølging. Om man først har sagt ja til å delta i en studie føler man seg kanskje tvunget til å fortsette og følge retningslinjene som er satt opp for studien og blir mer compliant av den grunn. Studiedeltagerne får nøye oppfølging med oppmuntring og støtte som øker compliance og minsker frafallet.

Av 518 deltagere var det 509 som fikk minst en dose av risedronat eller placebo, og dermed ble tatt med i effektberegningen. Meta-analysen ble utført basert på en intention-to-treat populasjon, definert som randomiserte pasienter som tok minst én dose av risedronat eller placebo, noe som mest sannsynlig ikke vil overdrive effekten av risedronat, heller det motsatte siden man rimeligvis vil se bedre effekt av risedronat om legemiddelet brukes hele året i motsetning til bare de første månedene. Risedronat skal tas før frokost og andre medisiner og man må stå eller sitte oppreist i minst en halv time etter inntak av legemiddelet. Halvparten av pasientene i studien hadde revmatoid artritt, en inflammatorisk leddsykdom som gir morgenstivhet, mindre mobilitet og smerter[15], noe som muligens kan føre til mindre compliance ved bruk av risedronat, enn ved for eksempel etablert osteoporose. Det er mest sannsynlig at motivasjonen for å ta medisiner mot en sykdom som gir plagsomme symptomer er større enn å ta medisiner mot en sykdom man kanskje kan få symptomer av i fremtiden. Denne påvirkningen av compliance ved bruk av risedronat vil gjelde både i studien og i klinisk praksis.

Tidsperspektivet

Det kunne vært ønskelig at analysen hadde varighet ut over tolv måneder, da sykdommene glukokortikoider brukes mot som regel er kroniske og dermed krever behandling ut over ett år. For en pasient med en kronisk lidelse vil ett år være en relativt kort del av sykdommens varighet. Videre vil det være grunnlag for å anta at effekten av forebygging og behandling av brudd med bisfosfonat også vil gjøre seg gjeldende utover den ettårs perioden som er observert i denne sammenhengen, slik at forskjellen mellom aktiv behandling og placebo hadde vært enda større.

Valg av bisfosfonat

Valg av bisfosfonat påvirker resultatet. Det mest naturlige valget av bisfosfonat ville vært alendronat, siden dette er det legemiddelet med høyeste markedsandel, og på grunn av prisforskjellen mellom alendronat og risedronat. Men siden alendronat bare er indisert ved etablert postmenopausal osteoporose og etablert osteoporose hos menn kunne ikke dette legemiddelet benyttes som grunnlag for analysen, da poenget med analysen var å beregne kostnadseffektiviteten av bisfosfonater ved både forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Risedronat ble valgt som grunnlag for kostnadseffektanalysen på bakgrunn av at det utgjør det mest brukte behandlingsalternativet med en godkjent medisinsk indikasjon som er relevant for problemstillingen det ønskes å belyse. Videre er det slik at det foreligger klinisk dokumentasjon av risedronat med hensyn til effekt på harde endepunkter, blant annet i form av vertebrale kompresjonsbrudd i den relevante pasientpopulasjonen.

Studiene gjort på etidronat oppga, i likhet med de fleste risedronatstudier, BMD som primært endepunkt, og viste signifikante forskjeller i BMD mellom to behandlingsgrupper. Sammenhengen mellom BMD og bruddrisiko er imidlertid usikker og vanskelig å kvantifisere ved glukokortikoid-indusert osteoporose. Det er derfor å foretrekke å bruke harde endepunkt fremfor surrogat endepunkt som grunnlag for effektforskjell mellom to behandlingsarmer.

Dersom man antar at den kliniske effekten og bivirkninger mellom de ulike bisfosfonatene er sammenlignbare på forebygging og behandling av vertebrale kompresjonsbrudd ved glukokortikoid-indusert osteoporose, vil forskjellen i legemidlenes kostnadseffektivitet bero på forskjeller i prisene på legemidlene.

Det ble i sensitivitetsanalysen beregnet ICER for risedronat ut fra kostnad for ett års behandling med alendronat. ICER for postmenopausale kvinner sank da fra 21 105 i basecase til 1 231 kroner. Dette forteller oss at legemiddelprisen har stor betydning for kostnadseffektiviteten ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Det forteller også at dersom alendronat er like effektivt ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose som risedronat vil bruk av alendronat i slike tilfeller medføre lite merkostnader for samfunnet for hvert unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd.

Effektmål

Det er en styrke ved analysen at brudd, som er et endelig, hardt endepunkt er benyttet som grunnlag for effektmålet i analysen. Et alternativt endepunkt, BMD, ville ha vært et surrogat eller intermediært endepunkt og bruken av at slikt effektmål ville medført usikkerhet med hensyn til hvilke kliniske konsekvenser behandlingsalternativene ville kunne medføre, fordi sammenhengen mellom endringer i BMD og forekomst av brudd er variabel og usikker.

Diagnostiske kriterier for vertebrale kompresjonsbrudd er sykehistorie og kliniske funn som gir mistanke om tilstanden og røntgen som bekrefter diagnosen. Konsekvenser av dette er at det bare er de som kontakter lege og møter disse diagnostiske kriteriene som vil bli behandlet for brudd i ryggen. Underliggende sykdom kan føre til at pasienter med glukokortikoid-indusert osteoporose er hyppigere til lege enn pasienter med postmenopausal osteoporose, og at kompresjonsbrudd derfor kanskje vil bli oppdaget hyppigere ved glukokortikoid-indusert osteoporose enn ved postmenopausal osteoporose. Man kan også tenke seg det motsatte, nemlig at det er den underliggende sykdommen som forårsaker ryggsmarter, og at kompresjonsbrudd blir diagnostisert i mindre grad ved glukokortikoid-indusert osteoporose enn ved postmenopausal osteoporose.

Det er i basecase analysen beregnet en ICER ut fra kostnader for behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd, mens totalt antall unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd, både symptomatiske og ikke-symptomatiske, er brukt som grunnlag for effekt. ICER i basecase gir oss dermed kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd uavhengig av om bruddet er symptomatisk eller ikke. Om det ikke er noen negative konsekvenser knyttet til det å ha et ikke-symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd, vil ICER i basecase muligens overdrive kostnadseffektiviteten av risedronat ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Dette fordi det bare er de symptomatiske bruddene som vil medføre kostnader, i alle fall i første omgang. Et vertebralt kompresjonsbrudd vil imidlertid uavhengig om det er symptomatisk eller ikke gi økt risiko for nye brudd, noe som øker sannsynligheten for at de neste bruddene kan være symptomatiske og dermed medføre kostnader for samfunnet og lidelser for pasienten. Uavhengig av om vertebrale kompresjonsbrudd er symptomatiske i form av at de merkes i det de inntreffer og medfører smerter, vil flere slike brudd medføre større risiko for komplikasjoner som krumming av ryggen, kroniske ryggsmarter, høydetap og sammentrykking av indre organer, og vil slik innvirke på livskvaliteten til den enkelte pasient.

Vertebrale brudd vs QALYs

Denne legemiddeløkonomiske analysen som er gjennomført ser kun på effekten av risedronat med hensyn til forebygging av vertebrale kompresjonsbrudd som følge av glukokortikoid-indusert osteoporose og kostnader knyttet til behandling av slike brudd. Ved bruk av kostnader per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd som effektmål får man et resultat som er enkelt å forstå, da det er snakk om kroner samfunnet må betale for at ett vertebralt kompresjonsbrudd skal unngås ved behandling med risedronat. Men dette sier ikke noe om lidelsene som medfølger det å ha fått et slikt brudd, og kostnadene per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd vil i så måte kunne undervurdere effekten av risedronat. Videre vil det ikke være mulig å vurdere hvorvidt denne behandlingen er kostnadseffektiv sammenlignet med behandling innenfor andre indikasjoner, som for eksempel kostnad per unngått hjerteinfarkt.

En kostnads-nytte analyse måler nytte av et behandlingsalternativ i antall vunne kvalitetsjusterte leveår, QALYs. I en slik analyse antas det at verdien av en helseforbedring knyttet til et behandlingstiltak kan tallfestes som et produkt av den livskvalitetsforbedringen som pasienten oppnår og det antall år han/hun får glede av forbedringen.

Livskvalitetsforbedringer uttrykkes på en skala fra null, tilsvarende død, til én, frisk. Et vunnet leveår som frisk får verdien én. Denne gevinsten kalles et vunnet kvalitetsjustert leveår. Den brukes som måleenhet for alle typer helsegevinster, enten de består i symptomdempning, funksjonsforbedring eller levetidsforlengelse[1].

Verken tap av livskvalitet som medfølger ett eller flere slike brudd eller vunnet livskvalitet for unngåtte brudd er tatt med i beregningene. En studie som undersøkte smerteopplevelse, samt fysiske og psykiske symptomer hos kvinnelige pasienter med osteoporose og vertebrale brudd[76] gjort i Norge, fant at pasientene har mye selvopplevd smerte og angst, samt redusert fysisk funksjon. I samme studie fikk en undergruppe på 20 pasienter samt en kontrollgruppe utlevert spørreskjemaet Quality of Life Questionnaire of the European foundation for Osteoporosis (QUALEFO), som er utviklet spesifikt for osteoporose. Skjemaet er delt inn i fem områder: ryggsmarter, fysisk fungering, sosial fungering, opplevelse av egen helse og mental fungering. Det beregnes en skåre for hvert område og en totalskåre for hele skjemaet. Pasientene angav dårligere funksjon på alle områdene unntatt mental fungering. Dette forteller oss at komplikasjoner som medfølger vertebrale kompresjonsbrudd har mye å si for en pasients opplevelse av livskvalitet, noe som kan bli bedre gjenspeilet ved bruk av

QALYs som effektmål i stedet for antall unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd. Det er også vist en økt dødelighet etter et vertebralt kompresjonsbrudd, og ved bruk av en kostnads-nytte analyse kunne dette blitt belyst og tatt med i beregningene.

Mangel på data vedrørende ressursbruk

Det finnes ingen tilgjengelig dokumentasjon vedrørende ressursbruk knyttet til behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd i Norge. Norsk Osteoporoseforening ble kontaktet med forespørsel om dokumentasjon på slikt ressursbruk, og svar fra kliniker var at det ikke finnes noe utarbeidet dokumentasjon på ressursforbruket ved slike brudd, og at dette må gjøres ut fra ”kvalifiserte gjetninger”. Ressursforbruket ved slike brudd er heller ikke målt i meta-analysen som er basert på de kliniske studiene. I hvilken grad det antatte ressursbruket som legges til grunn i kostnadseffektanalysen er representativt for det reelle ressursforbruket i klinisk praksis er derfor beheftet med usikkerhet.

Sosial- og helsedirektoratet har gitt ut nasjonale faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd[40]. Beregning av ressursbruk ved behandling av symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd er i stor grad basert på disse retningslinjene. Det er ikke oppgitt andeler av pasienter som omfattes av de forskjellige behandlingene, ressursbruk med hensyn til dette er basert på antagelser og studier gjort innenfor de forskjellige områder.

Hvordan antagelsene om ressursbruk ved symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd påvirker ICER er testet i sensitivitetsanalysene, og vil bli diskutert senere.

Antagelser gjort i analysen

Det er funnet en studie på hvor mange av pasientene med røntgenologisk påviste vertebralt kompresjonsbrudd som innlegges på sykehus[77]. Studien oppga at for alle som får påvist røntgenologisk vertebralt brudd (både ikke-symptomatiske og symptomatiske brudd) vil 33 % bli klinisk diagnostisert som ryggbrudd (symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd) 8 % innlegges på sykehus, og 2 % vil kreve langvarig pleie. I analysen ble det antatt at 20 % av pasientene med symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd legges inn på sykehus for en periode. Ut fra dataene som ble representert i den ovennevnte studien kan dette anses som en konservativ antagelse. Dersom 8 % av alle røntgenologisk påviste brudd innlegges, tilsier dette at det er en rimelig antagelse at betydelig flere enn 8 % av pasientene med symptomatisk

vertebralt kompresjonsbrudd vil innlegges. Det er også grunn til å anta at pasienter med glukokortikoid-indusert osteoporose vil være sykere enn andre med osteoporose, da hovedsakelig postmenopausale kvinner med osteoporose. Dette på grunn av deres underliggende sykdom, som i seg selv ofte er en risikofaktor for utvikling av osteoporose. Dette vil kunne tilsi at flere pasienter med glukokortikoid-indusert osteoporose og vertebralt kompresjonsbrudd vil innlegges ved sykehus enn pasienter med kun postmenopausal osteoporose og brudd.

I analysen er det antatt at alle pasienter som får symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd vil behøve behandling og dermed oppsøke lege for konsultasjon. Det er sannsynlig at disse pasientene vil ha behov for flere konsultasjoner hos lege, men om slik konsultasjon kommer i tillegg til underliggende sykdom, eller ikke er vanskelig å si. For ikke å overestimere antall legekonsultasjoner er det antatt at av de som ikke blir innlagt ved sykehus vil 50 % konsultere lege to ganger. Dette er en konservativ antagelse, da pasientene trolig må konsultere lege flere ganger for oppfølging av bruddet og medisinerer i form av smertestillende som brukes i akuttfasen. Av de som innlegges ved sykehus er det antatt at 80 % konsulterer lege etter utskrivelse, dette fordi de antas som sykere pasienter som har større behov for oppfølging enn de som ikke innlegges ved sykehus.

Det er anbefalt rask og effektiv smertelindring ved vertebrale kompresjonsbrudd og ved antagelser om legemiddelbruk ble nasjonale faglige retningslinjer fra Sosial- og helsedirektoratet benyttet. DDD, som er fastsatt av WHO, ble brukt for å estimere kostnadene ved bruk av de forskjellige analgetika. Det kan tenkes at DDD blir et for høyt estimat for bruk av morfin hos disse pasientene, siden de er eldre og ikke faste brukere av dette legemiddelet, og dermed ikke har så høy toleranse for morfin. For de andre smertestillende legemidlene, inkludert laktulose mot forstoppelse, er det ingen åpenbare grunner til at DDD ikke vil gi et riktig estimat av bruk og av kostnader.

Som diskutert tidligere er den aktuelle pasientpopulasjonen mennesker med kronisk sykdom som krever medisinerer med glukokortikoider. Det kan derfor antas at en del av disse pasientene allerede er innlagt på sykehjem før de får et kompresjonsbrudd. I analysen er det antatt at 20 % av de som får brudd og som innlegges på sykehus, blir innlagt på sykehjem etter utskrivelse fra sykehus, og at 10 % av de som kun konsulterer lege innlegges på sykehjem. Dette anses å være et konservativt estimat når man tar alder og sykelighet til

pasientene i betraktning. Det samme gjelder for hjemmetjeneste. Det er sannsynlig at pasientene allerede får hjelp av hjemmetjenesten, og når antagelser er gjort om hvor stor andel som får hjelp er dette tatt i betraktning for ikke å overestimere kostnader til verken sykehjem eller hjemmetjeneste.

Vedrørende produksjonstap er det vanskelig å anta hvor stor andel av pasientene som er i jobb. Statistisk sentralbyrå oppgir at andel yrkesaktive i 2007 blant menn i aldersgruppen 55-59 år var 90 %, 60-64 år var 75 %, 65-69 år var 45 % og 70-74 år var 20 %. For kvinner var tallene 60 %, 40 %, 20 % og 5 % henholdsvis[78]. Dette er andel yrkesaktive, men tallene sier ikke noe om hvilken stilingsprosent de har i de ulike alderstrinnene. Det er rimelig å anta at pasientene som bruker glukokortikoider er sykere enn den generelle befolkning på grunn av sin underliggende sykdom, og at det derfor er færre av disse som er i jobb. I analysen er det antatt at like mange menn som kvinner er i jobb, noe som muligens ikke stemmer, dette også fordi mennene hadde en lavere gjennomsnittlig alder enn postmenopausale kvinner. På tross av dette er det antatt at 20 % er i en fast jobb som de blir sykemeldt fra i fire uker, og dette anses som en konservativ antagelse.

Sensitivitetsanalyser

Sensitivitetsanalysene viser at de to parameterne som påvirker ICER mest er legemiddelkostnader og effekt.

Ved beregning av ICER for kun symptomatiske brudd synker kostnadseffektiviteten av risedronat fra 21 105 per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd i basecase til 63 316 per unngåtte symptomatiske vertebrale kompresjonsbrudd for postmenopausale kvinner. Kostnadseffektiviteten for menn synker tilsvarende.

Ved å senke legemiddelkostnadene med 55 %, tilsvarende et kutt i pris som medfølger generisk konkurranse og trinnpris mer enn halveres ICER i begge grupper. Ved å bruke tablettprisen for alendronat synker ICER drastisk, for postmenopausale kvinner er den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose da beregnet til kun 1 231 kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd.

Som vi kan se av tabell 15.1 endres ikke ICER nevneverdig ved endringer av parametere som innleggelse ved sykehus, sykehjem, reisevei til sykehus, fysioterapi eller produksjonstap, noe som antyder at dersom antagelsene gjort med hensyn til disse parametrene ikke er helt korrekte, vil ikke det innvirke vesentlig på sluttresultatet. Dette klargjøres også i den siste sensitivitetsanalysen, der alle kostnader, bortsett fra legemiddelkostnader halveres. Vi ser av ICER for denne sensitivitetsanalysen at den ikke endres betraktelig på tross av den dramatiske endringen i ”andre” kostnader som for eksempel sykehus, legekonsultasjon, fysioterapeut og så videre.

Det er en styrke for holdbarheten av analysen at ICER ikke endres betydelig i sensitivitetsanalysen, dette forteller oss at resultatene i basecase er sterke og sannsynligheten for at de ligger i nærheten av det ”rette” svaret øker.

Andre legemiddeløkonomiske analyser

En kostnadseffektanalyse gjennomført på kvinner i USA ved forskjellige aldre og BMD[79] fant at etidronat hadde en ICER per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd på under \$2000 uansett aldersgruppe, dette tilsvarer 10 543 norske kroner (beregnet ut fra en kurs på 5,2717)[80]. I samme studie fant de at alendronat hadde bedre forebyggende effekt mot vertebrale kompresjonsbrudd, men at kostnadene ved behandling med alendronat var dyrere, og ICER ble oppgitt til mellom \$3000 (15 815 NOK) til \$7000 (36 902 NOK) avhengig av aldersgruppe. I denne analysen ble det også antatt at kun 1/3 av alle vertebrale kompresjonsbrudd er symptomatiske og at et symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd ga en sykdomsperiode på 38 dager. Dette var en kostnadseffektivitetsanalyse på både forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose.

Resultatene i kostnadseffektanalysen fra USA, samsvarer godt med resultatene i denne analysen, men med et større spenn mellom behandlingsgruppene. Å sammenligne kostnadseffektanalyser fra land til land kan være utfordrende på grunn av forskjeller både vedrørende ressursbruk og med hensyn til kostnader. Sammenligning av analyser på tvers av landegrenser kan på tross av dette være verdifullt om de brukes som de sees på som omtrentlige tall og tar i betraktning at analysene ikke er gjort i Norge.

En dansk kostnadseffektivitetsanalyse fra 2003[81] oppga at behandling av en kvinne med lav BMD og ett tidligere vertebralt kompresjonsbrudd var forbundet med en utgift på 13 227 danske kroner (14 342 NOK) per vunnet kvalitetsjustert leveår, QALY.

Kostnadseffektiviteten av behandling av en kvinne på 69 år med lav BMD og uten tidligere vertebralt kompresjonsbrudd ga en kostnad per QALY på 150 249 danske kroner (162 915 NOK). Dette var en kostnadseffektivitetsanalyse på alendronatbehandling av osteoporose i Danmark, og var ikke spesifisert til glukokortikoid-indusert osteoporose.

En systematisk review utført i Storbritannia på all medisinsk behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose[9] fant at de eneste legemidlene som antydte redusert innsidens av vertebrale brudd var risedronat og calcidiol. Risiko for ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd ble ikke signifikant endret ved bruk av disse legemidlene. Resultatene i denne analysen viste at kostnadseffektiviteten øker ved økende alder, men at den ikke ved noen alder falt under grenseverdien for kostnadseffektivitet i Storbritannia på £30 000 (304 140 NOK)[80] per vunnet kvalitetsjusterte leveår. Denne analysen var basert på empirisk data på glukokortikoid-

indusert osteoporose. I Norge er det satt en grenseverdi på 350 000 per vunnet kvalitetsjusterte leveår.

Siden disse analysene var basert på kostnad per kvalitetsjusterte leveår, er det vanskelig å sammenligne direkte med resultatene i denne legemiddeløkonomiske analysen. Men i den danske analysen er det klart at kostnadseffektiviteten øker dramatisk ved prevalente brudd i forhold til forebyggende behandling. Analysen fra Storbritannia var utført på samme studier gjort på risedronat som denne legemiddeløkonomiske analysen er bygget på, og det er mulig at kostnadseffektiviteten av risedronat ville blitt bedre gjenspeilet, og kanskje bedre dersom studiene analysen bygger på hadde hatt en varighet som strakk seg lengre enn ett år.

Mulige oppfølginger

Det bør i fremtiden utføres randomiserte kontrollerte studier som går over en lengre tidsperiode enn bare ett år, dette fordi sykdommene som glukokortikoider brukes mot som regel er kroniske sykdommer, og for å kunne si noe om effekten av bisfosfonater over tid ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose.

Basert på en slik studie som strekker seg over en tidsperiode lengre enn ett år burde det gjennomføres en analyse som beregner kostnad per QALY for forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose. Som diskutert ovenfor vil en slik analyse kunne ta med mer av det subjektive perspektivet for hver enkelt pasient, og fanger dermed opp ikke bare unngåelse av brudd, men også komplikasjoner og forhold knyttet til livskvalitet og dødelighet/overlevelse ved vertebrale kompresjonsbrudd.

17. Konklusjon

Statens legemiddelverk anbefaler bruk av bisfosfonater for alle pasienter som allerede har hatt et lavenergibrudd og for pasienter uten tidligere brudd anbefales bentetthetsmåling og oppstart med bisfosfonat ved T-score ≤ -1 standardavvik, dersom man ikke har mulighet for bentetthetsmåling kan behandling likevel sterkt overveies avhengig av øvrige risikofaktorer. Slik forebyggende behandling er bare indisert for postmenopausale kvinner ved bruk av risedronat eller etidronat.

Et kriterium for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon av et legemiddel er at kostnadene ved bruk av legemiddelet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Hensikten med denne analysen er å bidra til et grunnlag for å belyse hvorvidt dette kriteriet er oppfylt ved forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med risedronat.

Forebygging og behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med risedronat gir en beregnet ICER på 21 105 kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd for postmenopausale kvinner, og 15 269 kroner per unngåtte vertebrale kompresjonsbrudd for menn. Med tanke på kostnader for behandling av et vertebralt kompresjonsbrudd, den økte dødeligheten, den økte risikoen for nytt brudd og de lidelser og komplikasjoner som medfølger et slikt brudd synes det ikke urimelig å anse at forebyggende behandling av glukokortikoid-indusert osteoporose med risedronat i tillegg til standard basisbehandling er en kostnadseffektiv behandling sammenlignet med basisbehandling alene, for både postmenopausale kvinner og for menn.

I tråd med medisinsk godkjent indikasjon og terapianbefalingen fra Legemiddelverket burde derfor risedronat gis forebyggende ved bruk av glukokortikoider og når flere risikofaktorer for brudd er til stede.

Det er på grunnlag av resultatene i den legemiddeløkonomiske analysene rimelig å anta at behandling med risedronat utgjør en behandling der kostnader står i et rimelig forhold til effekt for postmenopausale kvinner som behandles over tid med glukokortikoider. De andre overordnede kriteriene for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon for den aktuelle

pasientpopulasjonen synes å være innfridde. Da pasientpopulasjonen har et klart medisinsk behov for behandling i tråd med Legemiddelverkets terapianbefalinger, synes det å være grunnlag for å vurdere vilkårene for refusjon som Legemiddelverket har satt for slik behandling. Da det ikke gis refusjon utenfor medisinsk godkjent indikasjon vil ikke slik behandling kunne gis på generell refusjon til menn, men ut fra resultatene i analysen ser det ut til at det er økonomisk forsvarlig å gi slik behandling etter individuell refusjon.

18. Referanseliste

1. *Statens legemiddelverks hjemmeside*. [cited 2008 May 6.]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_60863.aspx.
2. Sambrook, P. and C. Cooper, *Osteoporosis*. The Lancet, 2006. **367**(9527): p. 2010–18.
3. Alexeeva, L., et al., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Osteoporosis International, 1994. **4**(6): p. 368-381.
4. *Behandling av osteoporose for å forebygge brudd*. Nytt om legemidler, 2004. **27**(5): p. 18-26.
5. van Staa, T.P., *The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Calcified Tissue International, 2006. **79**(3): p. 129-137.
6. Rang, H.P., et al., *Pharmacology*. 5 ed. 2003: Churchill Livingstone.
7. *Legemiddelforbruket i Norge*. [cited 2008 May 6.]; Available from: <http://www.legemiddelforbruk.no/>.
8. Sand, O., Ø.V. Sjaastad, and E. Haug, *Menneskets fysiologi*. 1 ed. Vol. 3. 2001: Gyldendal Norsk Forlag.
9. Kanis, J., et al., *Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis*. Health Technology Assessment, 2007. **11**(7).
10. Bartl, R. and B. Frisch, *Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, Therapy*. 2004: Springer.
11. Haugeberg, G., *Osteoporose*. Norsk Epidemiologi, 2008. **18**(1): p. 119-123.
12. Syversen, U. and J.I. Halse, *Medikamentell behandling av osteoporose*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2003. **16**: p. 2263-4.
13. Falch, J.A., et al., *Osteoporose. Veilder for forebygging og behandling*. 2001, Oslo: Statens helseundersøkelser.
14. Falch, J.A. and H. Meyer, *Osteoporose og brudd i Norge*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 1998. **118**: p. 568-72.
15. *Norsk elektronisk Legehåndbok*. [cited 2008 February 7.]; Available from: <http://www.legehandboka.no/>.
16. Canalis, E., et al., *Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis*. Bone, 2004. **34**(4): p. 593-598.
17. Steinbuch, M., T.E. Youket, and S. Cohen, *Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture*. Osteoporosis international, 2004. **15**: p. 323 - 328.
18. Gudbjornsson, B., U.I. Juliusson, and F.V. Gudjonsson, *Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practise*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002. **61**(1): p. 32-36.
19. van Staa, T.P., et al., *Use of oral corticosteroids in the United Kingdom*. QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians, 2000. **93**(2): p. 105-111.
20. Folkehelseinstituttet. *Hjemmeside for Reseptregisteret*. [cited 2008 April 28.]; Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
21. *WHO collaborating Centre for Drug statistics Methodology*. [cited 2008 February 7.]; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
22. Patschan, D., K. Loddenkemper, and F. Buttgerit, *Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Bone, 2001. **29**(6): p. 498-505.
23. Lane, N.E., *An update on glucocorticoid-induced osteoporosis*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2001. **27**(1): p. 235-253.
24. Weinstein, R.S., et al., *Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids potential mechanisms of their deleterious effects on bone*. Journal of Clinical Investigation, 1998. **102**(2): p. 274-282.

25. Cooper, M.S., M. Hewison, and P.M. Stewart, *Glucocorticoid activity, inactivity and the osteoblasts*. Journal of Endocrinology, 1999. **163**: p. 159-164.
26. Gourlay, M., N. Franceschini, and Y. Sheyn, *Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures*. Clinical Rheumatology, 2007. **26**(Number 2/February 2007): p. 144-153.
27. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. British Medical Journal, 1996. **312**(7041): p. 1254-1259.
28. *Terapianbefaling: Behandling av osteoporose*. 2001: Statens legemiddelverk.
29. McEvoy, C., et al., *Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease*. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 1998. **157**: p. 704-709.
30. Iqbal, F., J. Michaelson, and L. Taler, *Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function*. Chest, 1999. **116**: p. 1616-1624.
31. Gluck, O. and G. Colice, *Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases*. Chest, 2004. **125**: p. 1859-1876.
32. Haugeberg, G., *Osteoporose ved reumatoid artritt*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 1997. **117**: p. 651-654.
33. Kanis, J.A., et al., *Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures According to BMD and Diagnostic Thresholds*. Osteoporosis International, 2001. **12** p. 989-995.
34. Kanis, J.A., et al., *Assessment of fracture risk*. Osteoporosis International, 2005. **16**(6): p. 581-589.
35. van Staa, T.P., et al., *Use of oral corticosteroids and risk of fractures*. Journal of Bone and Mineral Research, 2000. **15**(6): p. 993-1000.
36. van Staa, T.P., et al., *Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(11): p. 3224-3229.
37. *Nasjonalt hoftebruddsregister - førjulsrapport fra Bergen*. Norsk Ortopedpost, 2005. **4**.
38. Old, J.L. and M. Calvert, *Vertebral compression fractures in the elderly*. American Family Physician, 2004. **69**: p. 111-116.
39. Cook, D., et al., *Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis*. Arthritis & Rheumatism, 1993. **36**: p. 750-856.
40. *Faglige retningslinjer for forebygging og behandling av osteoporose og osteoporotiske brudd*. 2005: Sosial- og helsedirektoratet.
41. Cooper, C., et al., *Population-based study of survival after osteoporotic fractures*. American Journal of Epidemiology, 1993. **137**: p. 1001-1005.
42. Kado, D., et al., *Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Archives of Internal medicine, 1999. **159**: p. 1215-1220.
43. *Preparatomtaler (SPC)*. [cited 2008 January 4.]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/gzInterIFrame_61197.aspx.
44. *Innsatsstyrt finansiering 2008*. 2007, Oslo: Sosial og helsedirektoratet.
45. *Fastlegetariffen - normaltariiffen for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt*. 2007: Den norske legeforening.
46. *Forskrift om stønad til dekning av utgifter til fysioterapi*. [cited 2008 March 7.]; Available from: <http://rundskriv.nav.no/rtv/lpext.dll/forskr/f20070612nr609?f=templates&fn=main-j.htm&2.0>.

47. *Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter.* [cited 2008 May 1.]; Available from: <http://rundskriv.nav.no/rtv/lpext.dll/forskr/f20030627nr959?f=templates&fn=main-j.htm&2.0>.
48. *Statistisk sentralbyrå.* [cited 2008 March 6.]; Available from: <http://www.ssb.no/lonn/>.
49. *Statistisk sentralbyrå.* [cited 2008 April 23.]; Available from: <http://www.ssb.no/lonnhelse/tab-2008-03-13-01.html>.
50. Geusens, P., et al., *Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study.* . *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1998. **57**(12): p. 724-727.
51. Henderson, K., et al., *Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation.* *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001. **16**(3): p. 565-571.
52. Skingle, S.J., D.J. Moore, and A.J. Crisp, *Cyclical etidronate increases lumbar spine bone density in patients on long-term glucocorticosteroid therapy.* *International Journal of Clinical Practice*, 1997. **51**(6): p. 364-367.
53. Pitt, P., et al., *A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment.* *Thorax*, 1998. **53**: p. 351-356.
54. Jenkins, E.A., et al., *The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate.* *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1999. **28**: p. 152-156.
55. Roux, C., et al., *Randomized Trial of Effect of Cyclical Etidronate in the Prevention of Corticosteroid-Induced Bone Loss.* *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998. **83**(4): p. 1128-1133.
56. Adachi, J.D., et al., *Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis.* *New England Journal of Medicine*, 1997. **337**(6): p. 382-387.
57. Garcia-Delgado, I., et al., *Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation.* *Calcified Tissue International*, 1997. **60**(2): p. 155-159.
58. Cortet, B., et al., *Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases: A randomized study.* *Revue du Rhumatisme (English Edition)*, 1999. **66**(4): p. 214-219.
59. van Cleemput, J., et al., *Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients: A comparison of biphosphonates and vitamin D.* *Transplantation*, 1996. **61**(10): p. 1495-1499.
60. Jinnouchi, Y., *Efficacy of intermittent etidronate therapy for corticosteroid-induced osteoporosis in patients with diffuse connective tissue disease.* *Kurume Medical Journal*, 2000. **47**(3): p. 219-224.
61. Worth, H., D. Stammen, and E. Keck, *Therapy of steroid-induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate.* *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1994. **150**(2): p. 394-397.
62. Cohen, S., et al., *Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss.* *Arthritis and Rheumatism*, 1999. **42**(11): p. 2309-2318.
63. Reid, D., et al., *Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial.* *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000. **15**(6): p. 1006-1013.

64. Eastell, R., et al., *Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients*. Osteoporosis International, 2000. **11**(4): p. 331-337.
65. Wallach, S., et al., *Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy*. Calcified Tissue International, 2000. **67**(4): p. 277-285.
66. Mok, C.C., et al., *Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. Osteoporosis international, 2008. **19**: p. 357-364.
67. Yamada, S., et al., *Comparative studies on effect of risedronate and alfacalcidol against glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritic patients*. Yakugaku Zasshi, 2007. **127**(9): p. 1491-1496.
68. *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*, ed. A. Vilberg. 2007, Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok.
69. *Norsk Pasient Register*. [cited 2008 March 7.]; Available from: http://www.shdir.no/norsk_pasientregister/somatikk/.
70. Werner, E.L. and A. Indahl, *Kunnskap, praksis og holdninger til ryggglidelser hos leger, fysioterapeuter og kiropraktorer*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2005. **125**(13-14): p. 1794-1797.
71. *Den norske legeforening*. [cited 2008 May. 1]; Available from: <http://www.legeforeningen.no/index.gan>.
72. Høyland, K., *Ny sykehjemsmoell, et bedre tilbud*. 2001, Sintef.
73. *Statistisk sentralbyrå*. [cited 2008 May 7.]; Available from: www.ssb.no/kpi.
74. *Statistisk sentralbyrå*. [cited 2008 April 30.]; Available from: <http://www.ssb.no/vis/emner/06/05/arbkost/main.html>.
75. *Statens legemiddelverks hjemmeside*. [cited 2008 May 4.]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_69005.aspx.
76. Falch, J.A., H. Bentzen, and A.A. Dahl, *Smertor, funksjonsnivå og emosjonelle forhold hos kvinner med osteoporose og vertebrale brudd*. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2003. **23**(123): p. 3355-3357.
77. Joakimsen, R., G. Berntsen, and V. Fønnebo, *Brudd i ryggen - et stort helseproblem for eldre kvinner?* Tidsskrift for Den norske lægeforening, 2001. **121**(5): p. 598-602.
78. *Statistisk sentralbyrå*. [cited 2008 May 15]; Available from: <http://www.ssb.no/arbeid/>.
79. Buckley, L.m. and B.E. Hillner, *A cost effectiveness analysis of calcium and vitamin D supplementation, etidronate, and alendronate in the prevention of vertebral fractures in women treated with glucocorticoids*. The Journal of Rheumatology, 2003. **30**: p. 132-138.
80. *Hjemmeside DnB NOR*. [cited 2008 May 12.]; Available from: https://www.dnbnor.no/portal/biztools/valutakalkulator/valutakalkulator.jhtml?_DARGS=/includes/portal/biztools/valutakalkulator/valutakalkulator.jhtml.
81. Jönsson, L. and f. Borgström, *Omkostningseffektivitet ved alendronatbehandling af osteoporose*. Ugeskrift for læger, 2003. **165**(43): p. 4112-4116.

19. Vedlegg

Vedlegg 1

Cochrane review

Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Review)

Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD, Suarez-Almazor ME
Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 1. Art. No.: CD001347. DOI:
10.1002/14651858.CD001347.

Abstract:

Background

Corticosteroids are widely used in inflammatory conditions as an immunosuppressive agent. Diseases treated with corticosteroids include connective tissue diseases, asthma, inflammatory bowel disease and organ transplantation. Bone loss is a serious side effect of this therapy. Several studies have examined the use of bisphosphonates as a treatment for corticosteroid-induced osteoporosis and have reported varying magnitudes of effect. The best estimate of the magnitude of efficacy regarding bisphosphonate prevention of corticosteroid-induced bone loss is needed, before their use is advocated.

Objectives

To assess the effects of bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis.

Search strategy

We searched the Cochrane Musculoskeletal Group trials register, MEDLINE up to 1997 and EMBASE 1988-1997), and selected hand searching of reference lists was conducted. Hand searching of scientific abstracts from relevant meetings for the last five years was also done. An electronic search in Current Contents was done for the last six months. The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR) will be searched for future updates.

All languages were included in the search. For practical reasons only those in English were included, but all languages will be retrieved and translated for future updates.

Selection criteria

All controlled clinical trials (CCTs) dealing with prevention or treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with bisphosphonates of any type and reporting the outcomes of interest were assessed. Trials had to involve adults only, and subjects had to be taking a mean steroid dose of 7.5 mg/day or more.

Data collection and analysis

All data extraction was performed by two independent reviewers. Outcomes of interest included change in bone mineral density (BMD) at the lumbar spine and femoral neck at six and 12 months. If present, data on number of new fractures and withdrawals due to adverse effects were also extracted. All data extraction was performed by two independent reviewers. Both continuous and dichotomous data were analyzed using fixed effects models. When significant heterogeneity was present, a random effects model was used.

Main results

A total of 13 trials, including 842 patients are included in this meta-analysis. Results are reported as a weighted mean difference of the percent change in BMD between the treatment and placebo groups, with trials being weighted by the inverse of their variance. The 95% confidence intervals (95% CI) are presented. At the lumbar spine, the weighted mean difference of BMD between the treatment and placebo groups was 4.3% (95% CI 2.7, 5.9). At the femoral neck, the weighted mean difference was 2.1% (95% CI 0.01, 3.8). Although

there was a 24% reduction in odds of spinal fractures [OR 0.76 (95%CI 0.37, 1.53)], this result was not statistically significant.

Vedlegg 2

Risedronatstudier

Den Nord-Amerikanske studien, glukokortikoidbruk innen tre måneder før studiestart

Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.

S. Cohen, R. M. Levy, M. Keller, E. Boling, R. D. Emkey, M. Greenwald, T. M. Zizic, S. Wallach, K. L. Sewell, B. P. Lukert, D. W. Axelrod, A. A. Chines
Arthritis and Rheumatism. 42(11)(pp 2309-2318), 1999

Abstract:

Objective. Risedronate, a new pyridinyl bisphosphonate, is a potent antiresorptive bone agent. This study examines the safety and efficacy of daily, oral risedronate therapy for the prevention of corticosteroid-induced bone loss.

Methods. This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study was conducted in 224 men and women who were initiating long-term corticosteroid treatment. Patients received either risedronate (2.5 mg or 5 mg) or placebo daily for 12 months. Each patient also received 500 mg of elemental calcium daily. The primary outcome measure was the percentage of change in lumbar spine bone mineral density (BMD).

Secondary measures included proximal femur BMD and incidence of vertebral fractures.

Results. After 12 months, the lumbar spine BMD (mean \pm SEM) did not change significantly compared with baseline in the 5-mg (0.6 \pm 0.5%) or the 2.5-mg (-0.1 \pm 0.7%) risedronate groups, while it decreased in the placebo group (-2.8 \pm 0.5%; $P < 0.05$). The mean differences in BMD between the 5-mg risedronate and the placebo groups were 3.8 \pm 0.8% at the lumbar spine ($P < 0.001$), 4.1 \pm 1.0% at the femoral neck ($P < 0.001$), and 4.6 \pm 0.8% at the femoral trochanter ($P < 0.001$). A trend toward a decrease in the incidence of vertebral fracture was observed in the 5-mg risedronate group compared with the placebo group (5.7% versus 17.3%; $P = 0.072$). Risedronate was well tolerated, and the incidence of upper gastrointestinal adverse events was comparable among the 3 groups.

Conclusion. Risedronate therapy prevents bone loss in patients initiating long-term corticosteroid treatment.

Den Europeiske studien, glukokortikoidbruk minst seks måneder før studiestart

Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial.

D. M. Reid, R. A. Hughes, R. F. J. M. Laan, N. A. Sacco-Gibson, D. H. Wenderoth, S. Adachi, R. A. Eusebio, J. -P. Devogelaer
Journal of Bone and Mineral Research. 15(6)(pp 1006-1013), 2000

Abstract:

Long-term use of high-dose corticosteroids often results in bone loss, which may lead to osteoporosis-related fractures. This was a multicenter, double-blind study in which 290 ambulatory men and women receiving high-dose oral corticosteroid therapy (prednisone [greater-than or equal to] 7.5 mg/day or equivalent) for 6 or more months were randomized to receive placebo, risedronate 2.5 mg/day, or risedronate 5 mg/day for 12 months. All patients received calcium 1 g and vitamin D 400 IU daily. The primary endpoint was lumbar spine

bone mineral density (BMD) at month 12. Additional measurements included BMD at the femoral neck and trochanter and the incidence of vertebral fractures. Overall, there were statistically significant treatment effects on BMD at 12 months at the lumbar spine ($p < 0.001$), femoral neck ($p = 0.004$), and trochanter ($p = 0.010$). Risedronate 5 mg increased BMD at 12 months by a mean (SEM) of 2.9% (0.49%) at the lumbar spine, 1.8% (0.46%) at the femoral neck, and 2.4% (0.54%) at the trochanter, whereas BMD was maintained only in the control group. Although not powered to show fracture efficacy, we observed a reduction in the incidence of vertebral fractures of 70% in the combined risedronate treatment groups, relative to placebo ($p = 0.042$). Risedronate was well tolerated, had a good safety profile, and was not associated with gastrointestinal adverse events. We conclude that risedronate increases BMD and potentially reduces the incidence of vertebral fractures in patients with corticosteroid-induced osteoporosis.

Meta-analyse den legemiddeløkonomiske analysen bygger på

Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy.

S Wallach, S. Cohen, D. M Reid, R. A. Hughes, D. J. Hosking, R. F. Laan, S. M. Doherty, M. Maricic, C. Rosen, J. Brown, A. A. Chines
Calcified Tissue International. 67(4)(pp 277-285), 2000.

Abstract:

Men and women ($n = 518$) receiving moderate- to-high doses of corticosteroids were enrolled in two studies with similar protocols and randomly assigned to receive either placebo or risedronate (2.5 or 5 mg) for 1 year. All patients received daily calcium supplementation (500-1000 mg), and most also received supplemental vitamin D (400 IU). The primary endpoint was the difference between the placebo and active groups in lumbar spine bone mineral density (BMD) at 1 year; changes in BMD at other sites, biochemical markers of bone turnover, and the incidence of vertebral fractures were also assessed. In the overall population, the mean (SE) lumbar spine BMD increased 1.9 +/- 0.38% from baseline in the risedronate 5 mg group ($P < 0.001$) and decreased 1.0 +/- 0.4% in the placebo group ($P = 0.005$). BMD at the femoral neck, trochanter, and distal radius increased or was maintained with risedronate 5 mg treatment, but decreased in the placebo group. Midshaft radius BMD did not change significantly in either treatment group. The difference in BMD between the risedronate 5 mg and placebo groups was significant at all skeletal sites ($P < 0.05$) except the midshaft radius at 1 year. The 2.5 mg dose also had a positive effect on BMD, although of a lesser magnitude than that seen with risedronate 5 mg. A significant reduction of 70% in vertebral fracture risk was observed in the risedronate 5 mg group compared with the placebo group ($P = 0.01$). Risedronate was efficacious in both men and women, irrespective of underlying disease and duration of corticosteroid therapy, and had a favorable safety profile, with a similar incidence of upper gastrointestinal adverse events in the placebo and active treatment groups. Daily treatment with risedronate 5 mg significantly increases BMD and decreases vertebral fracture risk in patients receiving moderate-to-high doses of corticosteroid therapy.

Postmenopausale kvinner med reumatoid artritt

Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients.

R. Eastell, J. -P. Devoglear, N. F. A. Peel, A. A. Chines, N. Sacco-Gibson, C. Nagant De Deuxchaisnes, R. G. G. Russell
Osteoporosis International. 11(4)(pp 331-337), 2000

Abstract:

The aim of the study was to assess risedronate's effect on bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. We carried out a two center, 2 year, double-masked, placebo-controlled trial with a third year of nontreatment follow-up. We studied 120 women requiring long-term glucocorticoid therapy at > 2.5 mg/day prednisolone randomized to treatment with daily placebo; daily 2.5 mg risedronate; or cyclical 15 mg risedronate (2 out of 12 weeks). At 97 weeks, bone mineral density was maintained at the lumbar spine (+1.4%) and trochanter (+0.4%) in the daily 2.5 mg risedronate group, while significant bone loss occurred in the placebo group (-1.6%, $p = 0.03$; and 4.0%, $p < 0.005$, respectively). At the femoral neck, there was a nonsignificant bone loss in the daily 2.5 mg risedronate group (-1.0%) while in the placebo group bone mass decreased significantly (-3.6%, $p < 0.001$). The difference between placebo and daily 2.5 mg risedronate groups was significant at the lumbar spine ($p = 0.009$) and trochanter ($p = 0.02$) but did not reach statistical significance at the femoral neck. Although not significantly different from placebo at the lumbar spine, the overall effect of the cyclical regimen was similar to that of the daily 2.5 mg risedronate regimen. Treatment withdrawal led to bone loss in the risedronate groups that was significant at the lumbar spine. A similar number of patients experienced adverse events (including upper gastrointestinal events) across treatment groups and risedronate was generally well tolerated. Thus risedronate preserves bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids while patients receiving a placebo have significant bone loss.

Vedlegg 3

Etidronatstudier

Hjertetransplanterte, tre grupper; calcidiol, calcitriol og etidronat

Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation.

I. Garcia-Delgado, S. Prieto, L Gil-Fraguas, E. Robles, J. J. Rofilanchas, F. Hawkins
Calcified Tissue International. 60(2)(pp 155-159), 1997. Date of Publication: Feb 1997.

Abstract:

Cardiac transplantation is associated with severe bone loss caused by glucocorticoids, immunosuppressive treatment, and other factors. Treatment protocols for the prevention of bone loss is being studied. Forty patients who underwent cardiac transplantation were randomly given calcitonin (n = 13; 100 UI/d, nasal route), etidronate (n = 14; cyclical treatment 400 mg p.o./d/2 weeks/3 months), or calcidiol (n = 13; 32,000 IU/weekly) therapy for at least 18 months. Serum parameters (Ca, P, alkaline phosphatase, osteocalcin, intact PTH), urinary calcium, and vertebral mineral density (VMD; L2-L4, DXA Hologic QDR 1000) were measured immediately before treatment and after 6, 12, and 18 months of therapy after cardiac transplantation. Patients with cardiac transplantation had a VMD significantly lower than age and sex-matched Spanish controls. Prevalence of osteoporosis (Z-score below -2 SD) was 30%. Osteocalcin levels increased at 6, 12, and 18 months of treatment in the three groups. After 18 months of treatment, VMD increased significantly in the calcidiol 4.9%, vs. 1.19% and -0.19% in the calcitonin and etidronate groups, respectively. A lower incidence of fracture was found in patients treated with calcidiol during the study. In summary, we have found in this open randomized study that calcidiol was the most effective drug in the prevention and treatment of bone loss in patients after cardiac transplantation.

Hjertetransplanterte, Etidronat sammenlignet med vitamin D

Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients: A comparison of biphosphonates and vitamin D.

J. Van Cleemput, W. Daenen, P. Geusens, J. Dequeker, F. Van de Werf, J. Vanhaecke
Transplantation. 61(10)(pp 1495-1499), 1996.

Abstract:

Bone mineral density is already abnormally reduced at the moment of cardiac transplantation and bone loss occurs at an impressive rate in the first postoperative year. The aim of the study was to compare two prophylactic medical regimens as to their efficacy in mitigating bone loss after transplantation. Forty-eight consecutive recipients were randomized to receive either alternating calcium carbonate and disodium etidronate (group A) or a daily supplement of calcium carbonate and alphacalcidol (group B). Bone mineral density measurements were performed immediately before hospital discharge and 6, 12, and 24 months after surgery using dual energy X-ray absorptiometry. Clinical events were recorded and roentgenograms of the spine were performed postoperatively and 1 and 2 years later. In both treatment groups bone loss remained significant at the level of the lumbar spine in the first postoperative year ($P < 0.005$) and at the level of the femoral neck in the first ($P < 0.005$) and the second ($P < 0.05$) year after transplantation. Six months after transplantation, however, patients receiving alphacalcidol had a significant reduction in bone loss at the level of the lumbar spine ($P = 0.047$) and at the level of the femoral neck ($P = 0.043$). At the level of the femoral neck this

decrease in bone loss was even more pronounced in the second postoperative year ($P < 0.001$). In the group of patients treated with disodium etidronate, 4 recipients needed additional hospitalizations for treatment of symptomatic fractures at the level of the lumbar spine or the femoral neck. No such events happened in recipients receiving vitamin D supplements. Prophylactic administration of calcium carbonate and alphacalcidol after cardiac transplantation reduces bone loss and seems to decrease osteoporotic complications.

Hjerte- eller lungetransplanterte, calcitriol eller etidronat

Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation.

K. Henderson, J. Eidsman, A. Keogh, P. Macdonald, A. Glanville, P. Spratt, P. Sambrook
Journal of Bone and Mineral Research. 16(3)(pp 565-571), 2001.

Abstract:

Bone loss is most rapid in the immediate period after cardiac or lung transplantation. This randomized study compared the efficacy of 6 months of treatment with either calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃; 0.5 µg/day) or two cycles of etidronate plus calcium in preventing bone loss in 41 patients undergoing cardiac or lung transplantation. Patients were followed for 18 months after cessation of treatment. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). There were no significant differences between groups with respect to age or cumulative dose of prednis(ol)one or cyclosporin over the 2 years. Bone loss did not differ between groups after 6 months and, despite 6 months prophylaxis with either agent, bone loss was significant in both groups at 6 months and 12 months. However, compared with an untreated reference group, both therapies offered significant protection at 6 months and etidronate provided significant protective carryover after therapy had been discontinued. These data suggest short-term prophylaxis with calcitriol or cyclical etidronate is partially effective in reducing bone loss after cardiac or lung transplantation but treatment needs to be continued for a longer term.

Etidronat sammenlignet med placebo

Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomised placebo controlled study.

P. Geusens, J. Dequeker, J. Vanhoof, R. Stalmans, S. Boonen, J. Joly, J. Nijs, J. Raus
Annals of the Rheumatic Diseases. 57(12)(pp 724-727), 1998

Abstract:

Objective-To study the effect of cyclic etidronate in secondary prevention of corticosteroid induced osteoporosis.
Methods-A double blind, randomised placebo controlled study comparing cyclic etidronate and placebo during two years in 37 postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment, mainly for polymyalgia rheumatica (40% of the patients) and rheumatoid arthritis (30%). Bone density was measured in the lumbar spine, femoral neck, and femoral trochanter.
Results-After two years of treatment there was a significant difference between the groups in mean per cent change from baseline in bone density in the spine in favour of etidronate ($p = 0.003$). The estimated treatment difference (mean (SD)) was 9.3 (2.1)%. Etidronate increased bone density in the spine (4.9 (2.1)%, $p < 0.05$) whereas the placebo group lost bone

(-2.4 (1.6)%). At the femoral neck there was an estimated difference of 5.3 (2.6)% between the groups (etidronate: 3.6 (1.4)% , $p < 0.05$, placebo: -2.4 (2.1)%). The estimated difference at the trochanter was 8.2 (3.0) (etidronate: 9.0 (1.5)% , $p < 0.0001$, placebo: 0.5 (2.3)%). No significant bone loss occurred in the hip in placebo treated patients.

Conclusions-Cyclic etidronate is an effective treatment for postmenopausal women receiving corticosteroid treatment and is well tolerated.

Etidronat sammenlignet med placebo

Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis.

J. D. Adachi, W. G. Bensen, J. Brown, D Hanley, A. Hodsman, R. Josse, D. L. Kendler, B. Lentle, W. Olszynski, L. -G. Ste-Marie, A. Tenenhouse, A. A. Chines, A. Jovasias, W. C. Sturtridge, T. P. Anastassiades, J. G. Hanly, J. E. Pope, R. Dias, Z. D. Horowitz, S. Pack

Abstract:

Background and Methods: Osteoporosis is a recognized complication of corticosteroid therapy. Whether it can be prevented is not known. We conducted a 12-month, randomized, placebo-controlled study of intermittent etidronate (400 mg per day for 14 days) followed by calcium (500 mg per day for 76 days), given for four cycles, in 141 men and women (age, 19 to 87 years) who had recently begun high-dose corticosteroid therapy. The primary outcome measure was the difference in the change in the bone density of the lumbar spine between the groups from base line to week 52. Secondary measures included changes in the bone density of the femoral neck, trochanter, and radius and the rate of new vertebral fractures. Results: The mean (+/-SE) bone density of the lumbar spine and trochanter in the etidronate group increased 0.61+/-0.54 and 1.46+/-0.67 percent, respectively, as compared with decreases of 3.23+/-0.60 and 2.74+/-0.66 percent, respectively, in the placebo group. The mean differences between the groups after one year were 3.72+/-0.88 percentage points for the lumbar spine ($P = 0.02$) and 4.14+/-0.94 percentage points for the trochanter ($P = 0.02$). The changes in the femoral neck and the radius were not significantly different between the groups. There was an 85 percent reduction in the proportion of postmenopausal women with new vertebral fractures in the etidronate group as compared with the placebo group (1 of 31 patients vs. 7 of 32 patients, $P = 0.05$), and the etidronate-treated postmenopausal women also had significantly fewer vertebral fractures per patient ($P = 0.04$). Conclusions: Intermittent etidronate therapy prevents the loss of vertebral and trochanteric bone in corticosteroid-treated patients.

Etidronat sammenlignet med placebo

The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate.

E. A. Jenkins, K. E. Walker-Bone., A. Wood, F. C. McCrae, C. Cooper, M. I. D. Cawley
Scandinavian Journal of Rheumatology. 28(3)(pp 152-156), 1999

Abstract:

A prospective, randomised, double-blind, placebo controlled primary prevention trial was undertaken in 28 patients commencing low to moderate doses of corticosteroids for the first time. Patients were randomised to intermittent cyclical etidronate (400 mg daily for 2 weeks) and calcium (500 mg daily for 11 weeks) or intermittent cyclical placebo with calcium. After 52 weeks of treatment, lumbar spine BMD increased by 1.8% in the etidronate group, while it decreased by 3.7% in the placebo group. The differences in bone loss rate were statistically significant ($p < 0.01$) at both 6 and 12 months. Similar trends were observed at the proximal femur, but differences were not statistically significant. These results suggest that intermittent

cyclical etidronate therapy is effective in the primary prevention of corticosteroid-induced bone loss at the lumbar spine.

Etidronat sammenlignet med placebo

A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long term oral corticosteroid treatment.

P. Pitt, F. Li, P. Todd, D. Webber, S. Pack, C. Moniz
Thorax. 53(5)(pp 351-356), 1998.

Abstract:

Background - A double blind, placebo controlled study was undertaken to determine the effects of 104 weeks of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mineral density (BMD) in patients undergoing long term oral corticosteroid therapy. Methods - Forty nine patients of mean age 59 years on long term (>6 months) corticosteroid treatment were randomised to receive either 400 mg/day etidronate or placebo for 14 days followed in both groups by calcium (equivalent to 97 mg elemental Ca/day) with vitamin D (400 IU) for 76 days. The cycle was repeated a total of eight times over a period of two years. Dual energy x ray absorptiometry (DEXA) measurements of the lumbar spine and hip BMD and biochemical bone marker analyses were performed at baseline and every six months. Results - Twenty six patients (10 men) received cyclical etidronate and 23 (nine men) received placebo. The mean (SD) dose of corticosteroid (prednisone or equivalent) at baseline in the etidronate group was 8 (4) mg/day and in the placebo group was 7 (4) mg/day. Most of the patients (43%) suffered from asthma. Forty one patients completed the study (22 in the etidronate group and 19 in the placebo group). All had a low BMD at entry and with treatment a significant difference was observed between groups in the mean (SE) percentage change from baseline in lumbar spine BMD at week 104 of 4.5 (1.65)% ($p = 0.007$) with a 95% confidence interval (CI) of 1.12 to 7.87%. No clinically or statistically significant treatment differences were observed at the hip or with bone markers. The incidence of adverse events was similar in the two groups. Conclusions - The results show that intermittent cyclical etidronate therapy with calcium and vitamin D supplementation significantly increases lumbar spine BMD in patients with osteoporosis resulting from long term treatment with corticosteroids.

Etidronat sammenlignet med placebo

Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss.

C. Roux, P. Oriente, R. Laan, R. A. Hughes, J. Ittner, S. Goemaere, O. Di Munno, J. M. Pouilles, S. Horlait, B. Cortet
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 83(4)(pp 1128-1133), 1998.

Abstract:

Osteoporosis is a well-recognized adverse effect of corticosteroid therapy. This study aimed to investigate the effect of etidronate, intermittent cyclical therapy, in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. Patients with various medical conditions starting high-dose corticosteroid therapy were enrolled in the study. The treatment had to be expected to continue for at least 12 months with the initial 90 days at a mean daily dose of at least 7.5 mg of prednisone, with subsequent treatment of at least 2.5 mg/day. One hundred seventeen patients were randomly assigned oral etidronate 400 mg/day, or placebo, for 14 days, followed by 76 days of oral calcium carbonate (500 mg elemental calcium), cycled over 12

months. The primary outcome measure was the difference in percent change from baseline in bone mineral density of the lumbar spine between the groups at the end of year 1. Secondary measures included changes in femur bone density and in biochemical markers of bone remodeling. The mean (\pm SEM) lumbar spine bone density changed $0.30 \pm 0.61\%$ and $-2.79 \pm 0.63\%$ in the etidronate and placebo groups, respectively. The mean difference between groups after 1 yr was $3.0 \pm 0.84\%$ ($P = 0.004$). The changes in the femoral neck and great trochanter were not different between the groups. There was a decrease in pyridinium crosslinks, significant from baseline at both 6 and 12 months, in the etidronate group. Osteocalcin increased in the placebo group, and difference between groups was $-25.07 \pm 14.89\%$ ($P = 0.032$) and $-34.68 \pm 19.77\%$ ($P = 0.051$), at 6 and 12 months respectively. There was no significant difference between the groups in number of adverse experiences, including gastrointestinal disorders. Etidronate intermittent cyclical therapy prevents lumbar vertebral bone loss in patients starting high-dose corticosteroid therapy.

Etidronat sammenlignet med placebo

Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases: A randomized study.

B. Cortet, E Hachulla, I. Barton, B. Bonvoisin, C. Roux

Revue du Rhumatisme (English Edition). 66(4)(pp 214-219), 1999.

Abstract:

The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis is a major concern for rheumatologists since inflammatory joint disease is among the most common reasons for long-term glucocorticoid therapy, we used a randomized placebo-controlled design to evaluate the efficacy of one-year cyclical etidronate therapy in preventing bone loss in 83 glucocorticoid-treated patients with rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, or giant cell arteritis. Glucocorticoid treatment duration was shorter than three months, and the starting dose was greater than 7.5 mg of prednisone-equivalent per day. Etidronate was given according to the standard cyclical schedule, i.e. 400 mg/d for periods of 14 days separated by 76-day intervals during which patients took 500 mg of supplemental calcium per day. The primary evaluation criterion was the change in lumbar spine bone mineral density after one year of etidronate therapy. Bone mineral density decreased by $1.94 \pm 0.61\%$ in the placebo group and increased by $0.86 \pm 0.6\%$ in the etidronate group, yielding a between group difference of $2.8 \pm 0.86\%$ ($P=0.002$). The difference was largest in postmenopausal women ($3.38 \pm 1.11\%$; $P=0.004$). At the femoral neck, there was a smaller bone mineral density decrease in the etidronate than in the placebo group, but the difference ($1.11 \pm 1.13\%$) was not statistically significant. The most common side effects were gastrointestinal symptoms and showed no difference between the two groups. Four fractures (including one vertebral fracture) occurred in the placebo group versus two (including one vertebral) in the etidronate group. Etidronate prevents glucocorticoid-induced lumbar spine bone loss in patients with rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, or giant cell arteritis.

Etidronat og kalsium sammenlignet med kun kalsium

Cyclical etidronate increases lumbar spine bone density in patients on long-term glucocorticosteroid therapy.

S. J. Skingle, D. J. Moore, A. J. Crisp

International Journal of Clinical Practice. 51(6)(pp 364-367), 1997.

Abstract:

To determine whether cyclical etidronate modifies bone density in patients on chronic glucocorticosteroid therapy, annual bone density measurements were performed on 55 patients receiving glucocorticosteroids who were randomised to either continuous calcium supplementation or cyclical etidronate plus calcium supplementation in this secondary prevention study. Median L1-L4 lumbar spine bone density decreased by 0.7% in the calcium treated group after one year but increased by 3.1% in the group treated by calcium and etidronate ($p = 0.00116$). Median L1-L4 bone density decreased by 2.8% from baseline after two years in the calcium treated group but increased by 4.7% from baseline in the group treated by calcium and etidronate ($p = 0.04$). There were no significant effects of treatment on femoral neck density. Cyclical etidronate and calcium increased lumbar spine bone density in patients established on prednisolone treatment over a two-year period but had no effect on femoral density.

Etidronat og vitamin D sammenlignet med kun vitamin D

Efficacy of intermittent etidronate therapy for corticosteroid-induced osteoporosis in patients with diffuse connective tissue disease.

Y. Jinnouchi

Kurume Medical Journal. 47(3)(pp 219-224), 2000.

Abstract:

We conducted a one-year comparative study of 25 patients with corticosteroid-induced osteoporosis associated with diffuse connective tissue disease. The patients were randomly divided into 2 groups: group A (9 patients), monotherapy with active vitamin D₃ (V.D₃); and group B (16 patients), combination therapy with V.D₃ and etidronate. Four markers were employed: as a boneogenic marker, serum alkaline phosphatase (ALP); as a bone resorption marker, urinary deoxypyridinoline (DPD); as a bone salt minerals assay level, young adult mean (YAM); and bonefracture ratio. Results showed that: ALP decreased in both groups with no significant difference between groups; DPD increased significantly from baseline ($p < 0.05$) in group A, but it decreased significantly from baseline ($p < 0.05$) in group B, but again without a significant difference between groups; YAM resulted in no significant improvement in group A, but a significant improvement from baseline ($p < 0.01$) was shown in group B, with a significant difference between groups ($p < 0.05$); and a new spinal compression fracture ratio was extremely lower in group A than in group B. The findings indicated cyclical/intermittent etidronate therapy is effective in preventing corticosteroid-induced osteoporosis.

Etidronat, kalsium og vitamin D sammenlignet med ingen behandling

Therapy of steroid-induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate.

H. Worth, D. Stammen, E. Keck

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 150(2)(pp 394-397), 1994.

Abstract:

In a prospective, controlled, and randomized clinical trial, we examined the effects of treatment with vitamin D (1,000 IU/d), calcium (1 g/d), and ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP; 7.5 mg/kg body weight) on vertebral bone mass in fourteen asthmatics undergoing long-term treatment with systemically applied corticosteroids. The extent of steroid-induced bone loss was judged by vertebral bone density of the lumbar spine measured by dual-photon absorptiometry as well as by vertebral crush fracture incidence examined by conventional X-ray. Results of the measurements before treatment and after six mo were compared with those of an untreated control group of nineteen asthmatics. Bone density increased during the observation period by 5% in the treated group, compared with a decrease of 4.3% in the untreated control group ($p < 0.01$). Moreover, in the treated group no radiologically visible new fractures occurred; in the control group new fractures were observed in four patients. There were no serious side effects of the applied drugs during the 6-mo period. Therefore, the combination of EHDP, calcium, and vitamin D appears to be a useful regimen for the management of steroid-induced bone loss in adult asthmatics.

Vedlegg 4

Regneeksempler

Regneeksempel for antall pasienter i kohorten som benytter en ressurs (Paralgin forte)

Antall pasienter i placebokohorten for postmenopausale kvinner som benytter paralgin forte er beregnet ut fra forutsetningen om at alle med symptomatiske brudd bruker paralgin forte, med et fratrekk av de som innlegges på sykehus først og deretter på sykehjem. De sistnevnte pasientene er trukket fra siden de til sammen er innlagt i 18 dager, og behandlingsforløpet med smertestillende er; morfin de 2 første dager, deretter paralgin forte i 14 dager, og på grunnlag av en antagelse om at disse pasientenes bruk av paralgin forte er innbakt i prisen for sykehus- og sykehjemsopphold.

Regnestykket blir da:

Antall pasienter som med symptomatisk vertebralt kompresjonsbrudd A1 – Antall som innlegges ved både sykehus og sykehjem A2 = Antall pasienter i kohorten som bruker paralgin forte

$$A2 = A1 \times \text{Andel innlagt sykehus} \times \text{Andel av disse innlagt sykehjem}$$

Omgjort til tall blir dette:

$$54 - (54 * 20 \% * 20 \%) = 51 \text{ pasienter}$$

Regneeksempel for mengde ressurs brukt per pasient per år

Mengde paralgin forte brukt per pasient per år i placebokohorten for postmenopausale kvinner er beregnet ut fra at de som blir innlagt på sykehus bruker legemiddelet i 12 dager, mens de som kun konsulterer lege bruker legemiddelet i 14 dager. Fra dette trekkes det 12 dagers bruk for de som kun konsulterer lege og deretter blir innlagt på sykehjem.

Regnestykket blir da:

$(\text{Andel sykehusinnlagte} * 12 \text{ dagers bruk}) + (\text{Andel legekonsulterte} * 14 \text{ dagers bruk}) - (\text{Andel legekonsulterte} * \text{Sykehjemsinnlagte} * 12 \text{ dagers bruk}) = \text{mengde paralgin forte brukt per pasient per år}$

Omgjort i tall blir dette:

$$(20 \% * 12) + (80 \% * 14) - (80 \% * 10 \% * 12) = 13 \text{ DDD paralgin forte per pasient per år.}$$

Vedlegg 5

Enhetskostnader

Tabell 19.1 Legemiddelkostnader

Legemiddel	Styrke	Pakn. Str	Maks AUP	MVA	MVA-AUP	Pris per enhet	DDD	AUP-MVA per DDD
Optinate	5 mg	84	896	179	717	8,5	5 mg	8,5
Optinate	5 mg	28	322	64	257	9,2	5 mg	9,2
Optinate (vektet snitt: 80 % 84 og 20 % 28)		84 / 28				8,7	5 mg	8,7
Weifa-kalsium med D-vitamin 500 mg/400 IE	500 mg / 400 IE	120	157	31	126	1	2 tabletter	2,1
Morfin	30 mg	20	97	19	78	3,9	100 mg	12,9
Paralgin forte	400/30 mg	100	150	30	120	1,2	3 tabletter	3,6
Paracet	1 g	100	83	17	66	0,7	3 g	2
Duphalac	667 mg/ml	1000	150	30	120	0,1	10 ml	1,2

Tabell 19.2 Legekostnader

Takst	Honorar	Refusjon	Egenandel	Inkludert driftstilskudd
2ad	130	0	130	260
2ck, tid	108	108	0	216
2dd, spesialist	65	35	30	130
SUM				455

Tabell 19.3 Sykehuskostnader

DRG	Enhetsrefusjon	Vekt	Kostnad
243, ryggglidelser, traumatiske tilstander og symptomer i ryggen	33 647	0,59	19 852
SUM			19 852

Tabell 19.4 Fysioterapikostnader

Takst	Refusjon	Egenandel	Honorar	Antall	Sum
1h, rekvisisjon fra fastlege	0	35	70	1	70
SUM rekvisisjon					70
1a Undersøkelse ved igangsetting av behandlingsopplegg	100	140	240	1	240
1c Tillegg for varighet over 30 min	85	0	85	0,5	43
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM undersøkelse ved igangsetting					288
2a Øvelsesbehandling/bløtvevsbehandling/massasje i 20 min	15	70	85	2	170
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM Massasje					175
10 Veiledet trening, minst ½ time	33	0	33	10	330
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM trening					335
21 Varme-/kuldepakninger	2	10	12	4	48
40 Tillegg for pasient over 70 år	18	0	18	0,3	5
SUM Varmepakninger					53
SUM Behandlingsregime					922

Tabell 19.5 Kostnader hjemmesykepleier/hjelpepleier

	Sykepleier	Hjelpepleier
Gjennomsnittlig månedslønn	28 596	25 558
Skatteprosent	36 %	36 %
Månedslønn - skatt	18 301	16 357
Arbeidstimer i løpet av en måned	20	20
Arbeidstimer i løpet av en dag	7,5	7,5
Gjennomsnittlig timelønn e/skatt	122	109
Gjennomsnittlig timelønn for pleie		116

Tabell 19.6 Kostnader sykehjem

Gjennomsnittlig pris per bruker per måned	35 294
Gjennomsnittlig antall dager i en måned	30,5
Gjennomsnittlig pris per bruker per dag 2001	1 157
Konsumprisindeks	1,12
Gjennomsnittlig pris per bruker per dag 2008	1 299

Tabell 19.7 Produksjonstap

Gjennomsnittlig månedslønn	30 600
Skatt	36 %
Månedslønn - skatt	19 584
Arbeidsdager i løpet av en måned	20
Arbeidstimer i løpet av en dag	7,5
Gjennomsnittlig timeslønn e/skatt	131

Tabell 19.8 Reisekostnader

	Kroner
Kilometerpris	12

Tabell 19.9 Røntgenkostnader

	Egenandel	Enhetspris	Vekt
Takst			
1 h rekvisisjon til røntgen av fastlege	35	70	
899a Tillegg for undersøkelse/behandling for pasient fra helseregion hvor det regionale helseforetaket har avtale med instituttet	200		
Primærkategori			
PK112 Røntgen u/kontrast enkel		233	0,416
SUM			367

Vedlegg 6

Effekter

Tabell 19.10 Postmenopausale kvinner

Behandlings-gruppe	Antall pasienter	Antall brudd	Prosent	Antall brudd i en kohorte på 1000	Andel symptomatiske brudd	Antall symptomatiske brudd
Risedronat	62	3	5	48	0,3	16
Placebo	56	9	16	161	0,3	54

Tabell 19.11 Menn

Behandlings-gruppe	Antall pasienter	Antall brudd	Prosent	Antall brudd i en kohorte på 1000	Andel symptomatiske brudd	Antall symptomatiske brudd
Risedronat	33	3	9	91	0,3	30
Placebo	38	9	24	237	0,3	79

Vedlegg 7

Forutsetninger

Tabell 19.12 Forutsetninger

Ressurser	Andel	Antall	Enhet
Produksjonstap	20 %	150	timer
Legekonsultasjon	100 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehusinnleggelse	20 %	1	opphold
Reise	100 %	100	kilometer
Fysioterapi	65 %	1	behandlingsopplegg
Reise	100 %	30	kilometer
Legemidler	100 %		
Morfin		0	dager
Paralgin forte		12	dager
Paracet		21	dager
Duphalac		36	dager
Legekonsultasjon e/utskrivelse	80 %	1	konsultasjon
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehjem	20 %	14	dager
Hjemmesykepleier/hjelpepleier	20 %	7	timer
Kun legekonsultasjon	80 %	1	konsultasjon
Røntgen	20 %	1	undersøkelse
Fysioterapi	65 %	1	behandlingsopplegg
Reise	100 %	30	kilometer
Legemidler	100 %		
Morfin		2	dager
Paralgin forte		14	dager
Paracet		21	dager
Duphalac		40	dager
Ny legekonsultasjon	50 %	1	konsultasjoner
Reise	100 %	30	kilometer
Sykehjem	10 %	14	dager
Hjemmesykepleie/hjelpepleier	10 %	7	timer

Vedlegg 8

Ressursbruk

Tabell 19.13 Postmenopausale kvinner

Arm	Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd	54			16		
Ressurser	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år
Legemidler						
Risedronat	0	0	0	900	365	328 500
Weifa-kalsium m/D-vit	900	365	328 500	900	365	328 500
Morfin	39	2	62	12	2	19
Paralgin forte	51	13	650	15	13	196
Paracet	54	21	1121	16	21	337
Duphalac	54	38	2010	16	38	605
Allmennlege	54	1,6	84	16	1,6	25
Røntgenundersøkelse	9	1	9	3	1	3
Sykehusinnleggelse	11	1	11	3	1	3
Fysioterapi	35	1	35	10	1	10
Sykehjem	6	14	90	2	14	27
Hjelpepleier/hjemmesykepleier	6	7	45	2	7	14
Produksjonstap	11	150	1607	3	150	484
Reise	54	86	4623	16	86	1392

Tabell 19.14 Menn

Arm	Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd	79			30		
Ressurser	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år	Antall pasienter i kohorten	Mengde brukt per pasient per år	Mengde brukt per kohort per år
Legemidler						
Risedronat	0	0	0	900	365	328 500
Weifa-kalsium m/D-vit	900	365	328 500	900	365	328 500
Morfin	57	2	91	22	2	35
Paralgin forte	76	13	958	29	13	368
Paracet	79	21	1652	30	21	634
Duphalac	79	38	2962	30	38	1137
Allmennlege	79	2	123	30	2	47
Røntgenundersøkelse	13	1	13	5	1	5
Sykehusinnleggelse	16	1	16	6	1	6
Fysioterapi	51	1	51	20	1	20
Sykehjem	9	14	133	4	14	51
Hjelpepleier/hjemmesykepleier	9	7	66	4	7	25
Produksjonstap	16	150	2368	6	150	909
Reise	79	86	6813	30	86	2615

Vedlegg 9

Sum kostnader

Tabell 19.15 Postmenopausale kvinner

Kostnader	Arm			Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd		54			16				
Ressurser	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år			
Risedronat	0	8	0	328 500	8	2 846 750			
Weifa-kalsium m/D-vit	328 500	2	688 536	328 500	2	688 536			
Morfin	62	12	798	97	12	240			
Paralgin forte	650	3	2 345	196	3	706			
Paracet	1 121	2	2 222	337	2	669			
Duphalac	2 010	1	2 410	605	1	726			
Allmennlege	84	455	37 997	25	455	11 440			
Røntgenundersøkelse	9	367	3 145	3	367	947			
Sykehusinnleggelse	11	19 852	212 697	3	19852	64 038			
Fysioterapi	35	922	32 109	10	922	9 667			
Sykehjem	90	1 299	116 890	27	1299	35 193			
Hjemmesykepleie/ hjemmehjelp	45	116	5 199	14	116	1 565			
Produksjonstap	1 607	131	209 829	484	131	63 174			
Reise	4 623	12	55 479	1 392	12	16 703			
Sum kostnader per kohort per år			1 369 655			3 740 354			

Tabell 19.16 Menn

Kostnader	Arm Placebo			Risedronat		
Antall symptomatiske brudd		79			30	
Ressurser	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år	Mengde brukt per kohort per år	Enhets-kostnad	Kostnad per kohort per år
Risedronat	0	9	0	328 500	9	2 846 750
Weifa-kalsium m/D-vit	328 500	2	688 536	328 500	2	688 536
Morfin	91	13	1 176	35	13	451
Paralgin forte	958	4	3 456	368	4	1 326
Paracet	1 652	2	3 274	634	2	1 257
Duphalac	2 962	1	3 552	1 137	1	1 363
Allmennlege	123	455	55 996	47	455	21 493
Røntgenundersøkelse	13	367	4 635	5	367	1 779
Sykehusinnleggelse	16	19 852	313 448	6	19 852	120 314
Fysioterapi	51	922	47 318	20	922	18 163
Sykehjem	133	1 299	172 258	51	1 299	66 119
Hjemmesykepleier/hjemmehjelp	66	116	7 661	25	116	2 941
Produksjonstap	2 368	131	309 221	909	131	118 691
Reise	6 813	12	81 758	2 615	12	31 382
Sum kostnader per kohort per år	1 692 290			3 920 565		

Vedlegg 10

Resultater

Tabell 19.17 Postmenopausale kvinner

Kostnader	Placebo	Risedronat	Differanse
Legemidler	696 311	3 537 627	2 841 315
Lege	37 997	11 440	-26 557
Sykehus	212 697	64 038	-148 659
Andre	422 649	127 249	-295 400
SUM	1 369 655	3 740 354	2 370 699
Totalt antall unngåtte brudd	161	48	-112
Inkrementell kostnad per unngåtte brudd			21 105

Tabell 19.18 Menn

Kostnader	Placebo	Risedronat	Differanse
Legemidler	699 994	3 539 684	2 839 690
Lege	55 996	21 493	-34 502
Sykehus	313 448	120 314	-193 135
Andre	622 852	239 074	-383 777
SUM	1 692 290	3 920 565	2 228 275
Totalt antall unngåtte brudd	237	91	-146
Inkrementell kostnad per unngåtte brudd			15 269