



Reduserer statiner risikoen for osteoporose?

Problemer knyttet til tolking av epidemiologiske data

Den siste tiden er det publisert i alt tre pasient-kontroll-undersøkelser som belyser sammenhengen mellom bruk av statiner og utvikling av osteoporose, målt som forekomst av frakturer. Disse studiene viste alle at personer som brukte statiner, hadde en frakturrisiko som var omtrent halvparten så høy som hos dem som ikke brukte statiner. Viser dette at tiden nå er moden for å begynne å bruke statiner for å forebygge osteoporotiske frakturer?

Med utgangspunkt i dette eksemplet diskuteres de begrensningene som pasient-kontroll-studier har når det gjelder å dokumentere legemiddeleffekter.

At medikamenter som opprinnelig ble utviklet til bruk mot én sykdom, senere finner anvendelse i behandling av andre og ikke nødvendigvis beslektede lidelser, er ikke et nytt fenomen. Thalidomid, som i slutten av 1950-årene ble introdusert som et beroligende middel, har nå fått en renessanse ved lepra, visse immunologiske sykdommer og enkelte sjeldne kreftformer. Utgangspunktet for oppdagelsen av antihistaminer og antipsykotika var et behov for mer effektive medisiner ved innvollsorm, og litium ble til å begynne med brukt for å redusere saltinntaket til hjertepasienter. Disse eksemplene illustrerer hvordan indikasjonsområdene til et legemiddel er et resultat av en dynamisk og ikke alltid forutsigbar prosess.

Olav Spigset

olav.spigset@legemidler.no

Lars Slørdal

Avdeling for legemidler
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Hovedbudskap

- Epidemiologiske studier kan avdekke tilsynelatende nye legemiddeleffekter som det kan være fristende å benytte klinisk. Slike studier er imidlertid ikke egnet til å påvise terapeutiske effekter av legemidler
- I pasient-kontroll-studier har man vist at pasienter som brukte statiner, hadde en lavere frekvens av frakturer. Imidlertid kan dette skyldes helt andre forhold enn statinbruken
- Før det ev. foreligger positive resultater fra kontrollerte kliniske utprøvnings bør ikke statiner brukes på indikasjonen osteoporose

Når nye sider ved et legemiddel avdekkes, er det fristende å forsøke å utnytte dette terapeutisk. Hva skal til for at slike nye egenskaper kan ansees dokumentert, og hvilke krav skal stilles til dokumentasjonen? I det følgende vil dette spørsmålet bli belyst med utgangspunkt i et eksempel av ny dato; muligheten for at statiner kan redusere risikoen for osteoporose.

Hva taler for at statiner hindrer frakturer?

I løpet av forsommeren 2000 ble det publisert i alt tre pasient-kontroll-undersøkelser som skulle belyse hvorvidt bruk av statiner (3-hydrokxy-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktasehemmere) var assosiert med en redusert osteoporoseutvikling, målt som en lavere forekomst av frakturer (1–3). En oversikt over studiene presenteres i tabell 1. Resultatene viste at personer som brukte statiner, hadde en risiko for frakturer som var omtrent halvparten så stor som hos dem som ikke brukte statiner.

I dyrestudier er det vist at noen statiner har evne til å stimulere osteoblastproliferasjon og beinnydanning (4). Det finnes også data som tyder på at statiner og bisfosfonater delvis kan ha en felles virkningsmekanisme når det gjelder å hemme osteoklastaktivitet og dermed også beinbedbrytning (5).

Hva taler imot at statiner hindrer frakturer?

De tre pasient-kontroll-undersøkelsene (1–3) er alle eksempler på at man ved hjelp av

Tabell 1 Oversikt over publiserte pasient-kontroll-studier over bruk av statiner og forekomst av frakturer. Pasienter er definert som personer med minst en fraktur, kontrollpersoner er definert som personer uten slike frakturer

	Chan og medarbeidere (1)	Wang og medarbeidere (2)	Meier og medarbeidere (3)
Antall pasienter	928	1 222	3 940
Antall kontrollpersoner	2 747	4 888	23 379
Kjønn	Kvinner	Begge kjønn	Begge kjønn
Alder (år)	> 60	> 65	> 50
Frakturtype hos pasientene	Ulike typer frakturer	Lårhalsbrudd	Ulike typer frakturer
Definisjon av statineksponering	≥ 1 resepter siste 2 år	≥ 1 resept siste 6 måneder/2 år	Pågående bruk
Oddsratio ¹	0,40	0,50 ² /0,57 ³	0,55
95 % konfidensintervall ¹	0,27–0,83	0,33–0,76 ² /0,40–0,82 ³	0,44–0,69

¹Oddsratio med 95 % konfidensintervall under 1 viser signifikant lavere forekomst av frakturer i statingruppen enn i kontrollgruppen

²Gjelder for personer som hadde fått skrevet ut statiner siste 6 måneder

³Gjelder for personer som hadde fått skrevet ut statiner siste 2 år

– fakta –

Hva er en pasient-kontrollundersøkelse?

I en pasient-kontroll-(case control)-undersøkelse tar man utgangspunkt i personer som har fått en bestemt sykdomstilstand (for eksempel en fraktur) og sammenlikner dem med personer uten denne sykdomstilstanden. For å undersøke hvilke faktorer som eventuelt kan ha forårsaket sykdommen, sammenlikner man forekomsten av disse faktorene i gruppen med sykdommen (pasientgruppen) og i gruppen uten sykdommen (kontrollgruppen). Pasient-kontrollundersøkelsens største fordel er at den på en tids- og kostnadseffektiv måte kan belyse uvanlige fenomener.



– fakta –

Hva er en konfunderende variabel?

En konfunderende variabel (confounding factor; confounder) er en faktor som er assosiert både med eksponeringen (den mistenkte årsaken) og med sykdomsutfallet (resultatet). Hvis man ikke kjenner til at variabelen eksisterer, kan man tolke data dit hen at det er eksponeringen som sådan som forårsaker (eller forebygger) sykdommen, mens det i virkeligheten er tilstedeværelsen av denne variabelen som påvirker sannsynligheten for at både eksponeringen og sykdommen skal inntreffe hos en og samme person.

Så lenge man har en mistanke om hvilke konfunderende variabler som eksisterer og har data for fordelingen av dem, kan man korrigere for effekten i den statistiske bearbeidingen av materialet. Imidlertid er situasjonen ofte den at man ikke kjenner til hvilke slike variabler som finnes, eller at man ikke har data tilgjengelig som gjør at man kan ta høyde for fenomenet.

data-baser retrospektivt studerer store materialer på jakt etter mulige assosiasjoner (ramme). Pasient-kontroll-studier har imidlertid en rekke begrensninger. To av de største problemene er at de ikke kan avdekke kausalitetsforhold, og at assosiasjoner kan skyldes forekomst av konfunderende variabler (ramme).

Den mest åpenbare konfunderende faktoren i de aktuelle studiene (1–3) er kroppsvekt. Økt kroppsvekt er i seg selv assosiert med både høye kolesterolnivåer (som kan medføre bruk av statiner) og med redusert risiko for osteoporose. Det kan dermed tenkes at høy kroppsvekt kan forklare assosiasjonen mellom statinbruk og redusert frakturrisiko. I en av studiene forsøkte man å korrigere for dette (3), men ikke i de to andre (1, 2).

En annen nærliggende konfunderende faktor er bruk av tiaziddiuretika. Høyt blodtrykk er assosiert med økte kolesterolnivåer og bruk av statiner, samtidig som tiazidbruk øker kalsiumnivåene og beskytter mot osteoporose. I to av studiene (1, 2) kunne man kontrollere for dette uten at resultatene ble nevneverdig forandret, mens man i den tredje studien (3) ikke hadde denne muligheten.

At det foreligger kjente eller ukjente konfunderende variabler, kan særlig mistenkes siden man i den ene studien (3) fant en klart redusert forekomst av frakturer allerede etter 1–4 måneders behandling. En så rask effekt er vanskelig å forklare biologisk.

Man kan tenke seg at personer som bruker statiner, oftere oppsøker lege, slik at de har større sjanse for å få oppdaget osteoporose og dermed få behandling for dette. Det er også mulig at personer som får undersøkt kolesterolnivået og dermed kan bli behandlet med statiner, er mer helsebevisste enn andre og derfor oftere blir utredet og behandlet for osteoporose. Det er bare delvis tatt høyde for dette i studiene.

Mindre trolige forklaringer er at det kan tenkes at det å få oppdaget hyperkolesterolemi og bli behandlet med statiner fører til en økning i fysisk aktivitet, noe som kan redusere osteoporoserisikoen. Ytterligere en mulighet er at bruk av statiner kan redusere risikoen for slag og hjerteinfarkt, og dermed for fall og frakturer.

Selv om ikke alle forklaringene som er nevnt ovenfor er like sannsynlige, illustrerer de hvor vanskelig det er å tenke på alle potensielle feilkilder i pasient-kontroll-studier.

Hva har historien lært oss?

Det finnes en rekke eksempler på at selv om legemidler har vist seg å være assosiert med redusert sykdomsrisiko i epidemiologiske studier, har effekten uteblitt eller i verste fall vært den motsatte når det senere er blitt utført kontrollerte, kliniske utprøvinger. Dette gjelder blant annet bruk av fluor mot osteoporose (6), bruk av betakaroten mot lungekreft (7), bruk av østrogener mot koronarsykdom (8) og bruk av betakaroten og vi-

tamin E mot hjerteinfarkt (9). Dette viser at kritisk sans er nødvendig når man skal tolke resultatene fra pasient-kontroll-studier.

Konklusjon

Pasient-kontrollundersøkelser er ikke egnet til å påvise årsakssammenhenger. De refererte studiene (1–3) danner derfor kun basis for en hypotese om at bruk av statiner hindrer forekomst av frakturer. Hypotesen må testes – og verifiseres eller avvises – i studier som er utformet for å kunne avdekke hvorvidt dette er tilfellet. Et slikt svar kan bare gis i randomiserte, prospektive, kliniske utprøvinger. Inntil verifiserende resultater fra slike studier eventuelt foreligger, bør statiner ikke benyttes på indikasjonen osteoporose.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på <http://dnlquiz.tangen.no>

Litteratur

1. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DSM, Chase GA, Donahue JG et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185–8.
2. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3211–6.
3. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3205–10.
4. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1946–9.
5. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HI et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanism of action. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (suppl 2): 53–65.
6. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahrer HW, Muhs JM et al. Effect of fluoride on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802–9.
7. Omenn GS, Goodman GE, Thornqvist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in the CARET, the beta-carotene and retinol efficacy trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1550–9.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605–13.
9. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S, Huttunen JK, Albanes D, Taylor PR et al. Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715–20.

○