

Alendronat en gang om ugen

Kim T. Brixen & Leif Mosekilde

Alendronat (4-amino-1-hydroxybutylidene bisfosfonat) har været anvendt i Danmark siden 1995 til behandling af postmenopausal osteoporose i en dosering på 10 mg dagligt og er tidligere omtalt i detaljer i Ugeskrift for Læger [1]. Der er imidlertid siden fremkommet en række nye data vedrørende anvendelsen af medikamentet ved behandlingen af osteoporose. Endvidere er alendronat markedsført i en ny formulering på 70 mg en gang om ugen. Ca. 17.000 patienter har nu deltaget i kliniske afprøvninger af alendronat og mere end 3 mio. patienter er behandlet hermed på verdensplan. Denne artikel opsummerer kort de vigtigste kliniske data vedrørende alendronat, beskriver de nytilkomne kliniske undersøgelser i detaljer og diskuterer dokumentationen for ugetabletten med henblik på effekt, kompliance og bivirkninger.

Ideelt set bør farmakologisk behandling af osteoporose reducere antallet af patienter med frakturer signifikant i en eller flere randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede undersøgelser eller ved sammenligning visesamme effekt som eksisterende, dokumenterede effektive behandlinger. Der bør endvidere foreligge en beskrivelse af målgruppen for behandlingen med en vurdering af effektiviteten i forhold til risikoprofilen. Endelig bør virkningsmekanismen for behandlingen være kendt, bivirkningsfrekvensen være lav og alvorlige bivirkninger ikke forekomme. En samlet oversigt vedrørende diagnostik og behandling af osteoporose er for nylig udgivet af Dansk Knoglemedicinsk Selskab [2].

Farmakokinetik

Alendronat og andre bisfosfonater er syntetiske pyrofosfat-analoger. Efter peroral indgift under faste absorberes kun 0,6-0,7% af den indgivne dosis. Absorptionen hæmmes 60-90% ved samtidig indtagelse af føde eller drikkevarer bortset fra vand. Alendronat bør derfor indtages fastende om morgenen med et glas vand. Patienten bør først indtage andre fødemidler, drikkevarer eller anden peroral medicin efter 30 min. Alendronat elimineres fra blodbanen på ca. 1 time, idet 60-70% af den absorberede dosis optages i skelettet specielt på resorptive knogleoverflader. Alendronat frigives først fra knoglevævet ved senere knogleresorption. Efter ti års behandling med 10 mg/dag er der optaget ca. 100 mg alendronat i skelettet. Den kliniske virkning udøves dog hovedsagelig af den aktuelle indgivne dosis [3]. Alendronat metaboliseres ikke, men udskilles uomdannet i urinen.

Virkningsmekanisme

Bisfosfonaterne optages af osteoklasterne ved endocytose i forbindelse med knogleresorptionen, men har til dels forskellig

molekylærbiologisk virkningsmekanisme. Alendronat og andre aminobisfosfonater hæmmer bl.a. farnesyl-diphosphat-syntase [4], der er nødvendigt for geranylgeranyleringen og dermed forankringen i cytoskelettet af en række intracellulære enzymer. Stofferne hæmmer herved differentieringen af osteoklastforstadier og osteoklastaktiviteten og reducerer desuden antallet af osteoclaster gennem øget apoptose [5]. Gennem disse mekanismer nedsættes den osteoklastiske knogleresorption. Alendronat nedsætter knogleomsætningen hos raske postmenopausale kvinder, hos kvinder med postmenopausal osteoporose eller osteopeni, hos patienter med glukokortikoidinduceret osteoporose og hos patienter med Pagets knoglesygdom. Herved reduceres remodeleringsrummet (de åbne resorptionslakuners samlede volumen), og antallet af svage steder i den trabekulære knoglestruktur (såkaldte *stress-risers*) nedsættes. Endelig medfører den reducerede knogleomsætning, at knoglevævets gennemsnitsalder øges, og den sekundære mineralisering øges [6]. Alendronat synes derimod ikke at nedsætte dybden af resorptionslakunerne eller at medføre en positiv balance per remodeleringscyclus [7]. Den resorptive periode er normalt 2-4 uger og efterfølges af en formativ periode på 3-6 mdr. Det er derfor sandsynligt, at behandling med intervaller under ca. to uger kan reducere knogleresorptionen effektivt, og resultater fra dyreforsøg, hvor alendronat er administreret med intervaller af denne størrelse, støtter denne ide. Endelig har man i en række dyreeksperimentelle studier vist, at alendronat øger knoglevævets biomekaniske styrke.

Klinisk effekt af alendronat 10 mg dagligt

Alendronat reducerer knogleresorptionen med 36-70% og knogleformationen med 20-52% vurderet ved biokemiske knoglemarkører hos normale kvinder [8], patienter med postmenopausal osteoporose [9], mænd med osteoporose [10] og patienter i glukokortikoidbehandling [11]. Denne virkning sætter ind i løbet af 1-6 mdr. Ved seponering efter 2-5 års behandling stiger knogleomsætningen, men er fortsat reduceret efter to års observation [12-14].

Hos patienter med postmenopausal osteoporose øges knoglemineraltætheden (BMD) målt ved hjælp af *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA-scanning) med op til 5-9% i columna lumbalis og 2-6% i hoften ved tre års behandling [12, 15, 16]. I et åbent ekstensionsstudie så man en samlet stigning i BMD efter syv år på ca. 11% i columna lumbalis, 5% i collum femoris og 10% i trochanterregionen [13]. Hos kvinder uden osteoporose forebygger alendronat det postmenopausale knogletab [8]. Hos mænd med osteoporose øger alendronat BMD i columna lumbalis og collum femoris med henholdsvis

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Tabel 1. Randomiserede, placebokontrollerede undersøgelser, hvor effekten af alendronat på frakturforekomst er belyst.

Undersøgelse	Patienter	Dosis	n	Varighed	Relativ risiko for fraktur eller frakturincidences		Antal patienter med nye vertebrale frakturer i placebogruppen
					vertebrale frakturer	perifere frakturer	
<i>Liberman et al</i> , 1995 [18]	Postmenopausale kvinder med osteoporose	5 mg/dag 10 mg/dag 20/5 mg/dag ^a placebo	994	3 år	0,52 (0,28-0,95)	7,5% vs. 9,6% NS	6,2%
<i>Black et al</i> , 1996 (FIT-study) [15]*	Postmenopausale kvinder med nedsat BMD (T-score < 2,1) og mindst 1 vertebral fraktur	5/10 mg/dag ^b placebo	2.027	3 år	0,53 (0,41-0,68)	0,80 (0,63-1,01) ⁱ	15%
<i>Black et al</i> , 2000 (FIT-study) [19]	Postmenopausale kvinder med osteoporose	5/10 mg/dag ^b placebo	3.658	3-4 år	0,52 (0,42-0,66)	0,73 (0,61-0,87) ⁱ	?
<i>Cummings et al</i> , 1998 (FIT-study) [16]	Postmenopausale kvinder med nedsat BMD (T-score < 1,6)	5/10 mg/dag ^b placebo	4.432	4,2 år	0,56 (0,39-0,80)	0,88 (0,74-1,04) ^j	3,8%
<i>Ensrud et al</i> , 1997 [20]	Postmenopausale kvinder med nedsat BMD og mindst et vertebralt sammenfald	5/10 mg/dag ^b placebo	2.027	2,9 år	0,53 (0,41-0,68)	0,72 (0,58-0,90) ^h	15%
<i>Pols et al</i> , 1999 [9]	Postmenopausale kvinder med nedsat BMD (T-score < 2,0)	10 mg/dag placebo	1.908	1 år	n.a.	0,53 (0,30-0,90) ^c	n.a.
<i>Ravn et al</i> , 1999 [12]	Postmenopausale kvinder	2,5 mg/dag 5 mg/dag 2,5/0 mg/dag ^f 5 mg/0 mg/dag ^f placebo	1.499	4 år	n.a.	8% vs 8% NS ^g	n.a.
<i>Orwoll et al</i> , 2000 [10]	Mænd med nedsat BMD (T-score < -2) eller osteoporotisk fraktur	10 mg/dag placebo	241	2 år	0,8% vs. 7,1%*	4,1% vs. 5,3% NS	7,1%
<i>Saag et al</i> , 1998 [11]	Patienter i glukokortikoid-behandling	2,5 mg/dag 5 mg/dag 10 mg/dag placebo	477	48 uger	2,3% vs. 3,7% NS	n.a.	3,7%
<i>Adachi et al</i> , 2001 ^e [17]	Patienter i glukokortikoid-behandling	5 mg/dag 4 2,5/10 mg/dag 10 mg/dag placebo	208	2 år	0,7% vs. 6,8%*	5,4% vs. 9,8%	6,8 %

NS = ikkesignifikant, * p < 0,05.

n.a. = non applicable.

a) Dosis blev reduceret fra 20 til 10 mg efter to år.

b) Dosis blev øget fra 5 mg til 10 mg efter to år.

c) Frakturer var ikke det primære endemål i dette studie.

d) Dosis blev øget fra 2,5 mg til 10 mg efter et år.

e) Ekstension af ovenstående studie.

f) Dosis blev reduceret efter to år.

g) Alle frakturer. Kun resultaterne fra placebo og 5 mg-grupperne er medtaget.

h) Kliniske vertebrale og perifere frakturer.

i) Relativ risiko for hoftenær fraktur var 0,49 (0,23-0,99).

j) Relativ risiko for hoftenær fraktur var 0,47 (0,26-0,79).

5% og 3% i forhold til placebo ved to års behandling [10]. Endelig øger alendronat BMD med 3% i column lumbalis og 1% i collum femoris hos patienter i glukokortikoidbehandling [11, 17]. Ved behandlingsophør efter to år ses hos postmenopausale kvinder et knogletab, der svarer til det normale postmenopausale knogletab [12]. Ved behandlingsophør efter fem år er BMD i column lumbalis uændret efter to års observation, mens BMD i hoften falder insignifikant [13].

I en række placebokontrollerede, dobbeltblinde, randomiserede undersøgelser har man undersøgt effekten af alendronat

som sekundær og tertiær profylakse mod postmenopausal osteoporose med frakturer som effekt mål. Som det fremgår af **Tabel 1**, reducerer alendronat 10 mg/dag incidensen af vertebrale frakturer ved postmenopausal osteoporose med ca. 48% i forhold til placebo. I to studier reducerede alendronat desuden signifikant forekomsten af frakturer i det perifere skelet (Tabel 1).

Klinisk effekt af alendronat 70 mg en gang om ugen

Effekten af alendronat 70 mg en gang om ugen er undersøgt i to publicerede studier (**Tabel 2**). I et dobbeltblindt design

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

Tabel 2. Undersøgelser, hvori man har sammenlignet effekten af alendronat administreret dagligt, to gange ugentligt og ugentligt.

Undersøgelse	Patienter	Dosis	n	Varighed	Kommentar
Schnitzer <i>et al</i> , 2000 [21]	Postmenopausale kvinder med osteoporose	70 mg×1 ugtl. 35 mg×2 ugtl. 10 mg dagl.	1200	1 år	Ingen forskel i BMD eller biokemiske knoglemarkører
Lanza <i>et al</i> , 2002 [22]	Mænd og kvinder	70 mg×1 ugtl. placebo	252	70 dage	Ingen forskel i gastrokopisk erosionscore

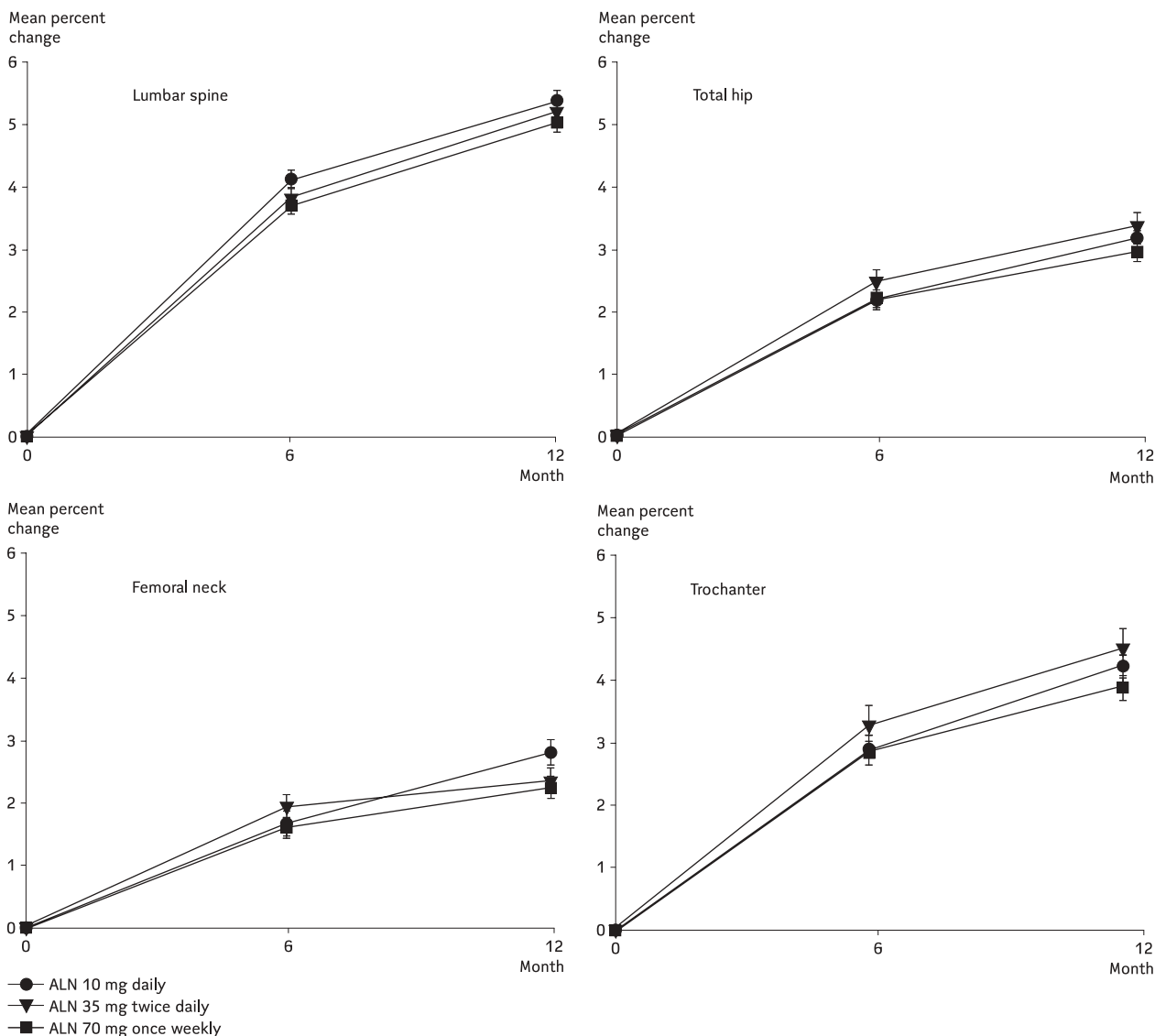


Fig. 1. Effekten af alendronat 70 mg en gang om ugen, 35 mg to gange om ugen og 10 mg dagligt på knoglemineraltæthed i columna lumbalis (lumbar spine), collum femoris (femoral neck), den proksimale femur (total hip) og trochanter major (trochanter) målt ved dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA-scanning) hos 1.200 postmenopausale kvinder med osteoporose. Resultaterne er angivet som ændringer i procent (middelværdi \pm SEM). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne. Gengivet med tilladelse fra [21].

sammenlignede Schnitzer *et al* [21] effekten af alendronat 70 mg en gang om ugen, 35 mg to gange om ugen og 10 mg dagligt hos 1.200 postmenopausale kvinder med osteoporose (T-score $<2,5$ eller tidligere hofte- eller vertebralfraktur). Studiet var dimensioneret således, at der var 90% sikkerhed for at påvise forskelle på 1,5% i BMD i columna lumbalis mellem be-

handlingerne. Der var ingen signifikant forskel mellem de tre grupper mht. BMD målt ved DEXA-skanning i columna lumbalis, collum femoris, trochanterregionen og den proksimale femur (Fig. 1) [21]. Alendronat 70 mg en gang og 35 mg to gange om ugen havde endvidere samme effekt som alendronat 10 mg/dag på urin-NTX-kreatininratio og S-knoglespeci-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

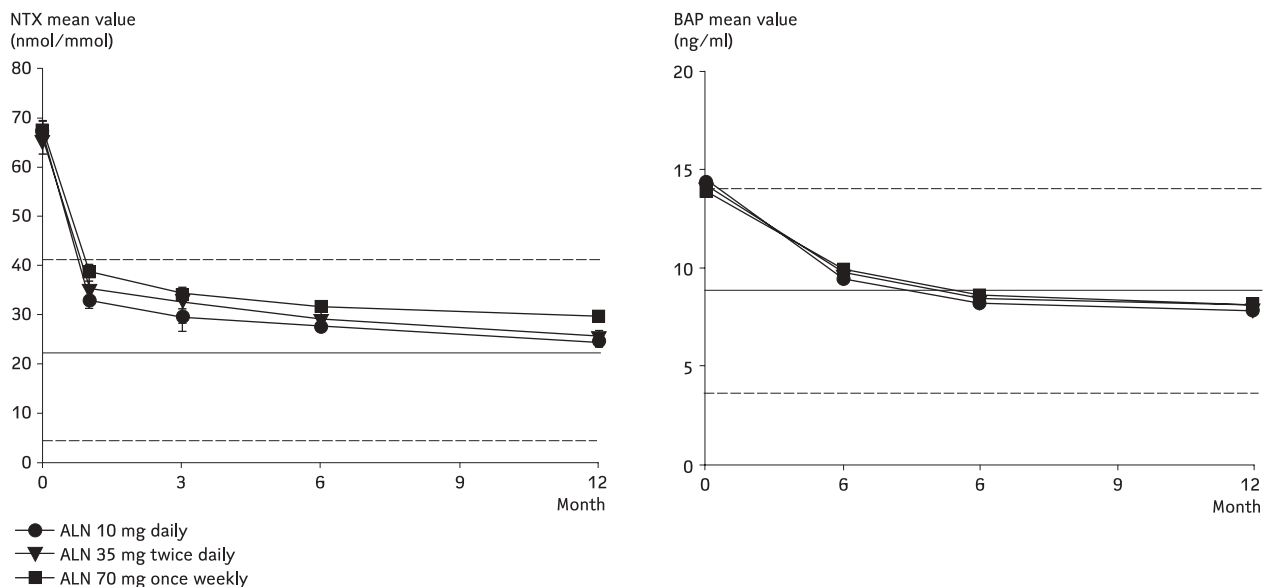


Fig. 2. Effekten af alendronat 70 mg en gang om ugen, 35 mg to gange om ugen og 10 mg dagligt på urin NTX/kreatinin-ratio og S-knoglespecifik alkalisk fosfatase (BAP), som afspejler henholdsvis knogleresorption og -formation, hos 1.200 postmenopausale kvinder med osteoporose. Resultaterne er angivet som middelværdi \pm SEM. De vandrette (stiplede) linier angiver referenceværdier for præmenopausale kvinder (middelværdi \pm 2SD). Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne. Gengivet med tilladelse fra [21].

fik alkalisk fosfatase, som i en række andre studier er vist at afspejle knogleresorption og -formation (Fig. 2) [21]. Der foreligger ingen undersøgelser af effekten af alendronat 70 mg/dag på frakturforekomsten, men ændringer i BMD under alendronatbehandling er relateret til effekten på frakturforekomsten [23]. Da virkningsmekanismen desuden er kendt og formentlig identisk ved de to administrationsformer, synes det at være rimeligt at ekstrapolere fra ovennævnte studier og antage, at alendronat 70 mg en gang om ugen og 10 mg dagligt har samme effekt på frakturforekomsten. Alendronat er i Danmark kun indregistreret til behandling af postmenopausal osteoporose, men en række data dokumenterer anvendelsen ved glukokortikoidinduceret osteoporose og hos mænd med osteoporose (se ovenfor). Der foreligger imidlertid ikke data vedrørende effekten af 70 mg en gang om ugen på disse indikationer.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkninger er abdominalsmerter, kvalme, dyspepsi og halsbrand, men i mange af de placebokontrollerede undersøgelser har frekvensen af disse været på placeboniveau (ca. 16%) [9, 10, 12, 15, 18]. I klinisk sammenhæng forekommer sådanne hændelser hyppigere og ses hos 20-30% [24, 25], men skyldes næppe i alle tilfælde alendronat. I et randomiseret reekspositionsstudie kunne 85% af patienterne således tolerere behandling med alendronat, mens 83% kunne tolerere placebo [26]. Ved daglig administration af alendronat kan esophaguserosioner forekomme i sjældne tilfælde. Ved postmarketing *surveillance* i England var incidensen af esophagusrelaterede problemer 1,3% [27]. Svære gastrointestinale bivirkninger (fx ulcera) forekommer især, hvis forholdslagerne vedrø-

rende indtagelse ikke overholdes, eller ved forudbestående øvre gastrointestinale lidelser [28].

De gastrointestinale bivirkninger skyldes, at bisfosfonater hæmmer keratinocytternes proliferation. Hos forsøgsdyr medfører eksposition af esophagus for alendronat opløst i syre fire gange dagligt erosioner, mens dette ikke ses ved eksposition en gang om ugen. I de kliniske studier, hvor man sammenlignede alendronat 70 mg en gang om ugen, 35 mg to gange om ugen og 10 mg dagligt, forekom øvre dyspepsi med samme hyppighed i de tre grupper. Hyppigheden af svære gastrointestinale bivirkninger (ulceration i esophagus, ventrikel eller duodenum) var imidlertid signifikant mindre ved ugentlig dosering (0, 0 og 1,4% af patienterne ved henholdsvis 70 mg ugentligt, 35 mg to gange ugentligt og 10 mg/dagligt) [22]. I et randomiseret, dobbeltblindt studie blev effekten af ti ugers behandling med alendronat 70 mg/uge, placebo eller placebo i ni uger efterfulgt af en uges behandling med acetylsalicylsyre 650 mg fire gange dagligt sammenlignet ved endoskopi [21]. Der var ingen forskel i gastrisk erosionscore eller i forekomsten af ulcera i alendronat- og placebo-grupperne, mens gruppen, der blev behandlet med acetylsalicylsyre, havde signifikant højere score og forekomst af ulcera.

Førstegenerationsbisfosfonater (etidronat) kan i høje doser (16-160 gange højere doser end dem, som anvendes til behandling af osteoporose) hæmme knoglevævets mineralisation og derved give anledning til osteomalacilignende billede med spontanfrakturer. Dette er set i dyreforsøg og hos patienter med Pagets knoglesygdom, der er blevet behandlet kontinuerligt med høje doser. I ingen histomorfometriske studier har man imidlertid påvist hæmning af mineralisationen (osteomalaci) eller abnorm struktur af den nydannede knogle

(*vorven bone*) i forbindelse med alendronat-behandling inden for den nuværende behandlingshorisont [7, 8, 29]. Disse resultater underbygges af dyreforsøg med større doser. Der foreligger ikke biopsidata for mennesker for 70 mg/uge. Både etidronat og alendronat kan i høje doser øge forekomsten af *micro-damage* hos forsøgsdyr, men dette synes ikke at have betydning for knoglevævets styrke.

Komplians

I de randomiserede studier har komplians over for behandling med alendronat i daglig dosering været høj, mens komplians er væsentligt mindre (ca. 40% efter to år) i kliniske praksis. Den besværlige administrationsmåde evt. i forbindelse med manglende instruktion ved receptudskrivning formodes at være årsag hertil. Generelt er komplians ved medikamentel behandling højere ved større doseringsinterval. Præliminære data viser, at 86% af patienterne foretrækker dosering én gang om ugen frem for dagligt [30]. Denne administration kan måske øge komplians, skønt dette endnu ikke er dokumenteret.

Dosering og pris

Alendronat-tabletter a 10 mg en tablet dagligt; 28 stk. koster 359,05 kr. og 98 stk. koster 1.163,15 kr. Tabletter a 70 mg, en tablet om ugen; 4 stk. koster 359,05 kr. og 12 stk. koster 1.000,55 kr.

Konklusion

Den molekylærbiologiske og kliniske virkningsmekanisme for alendronat er i dag klarlagt i vid udstrækning. Behandlingen hæmmer bl.a. enzymet farnesyldifosfatsyntase og reducerer derved den osteoklastiske knogleabsorption og knogleomsætning. Dette nedsætter remodeleringsrummet, øger mineralindholdet i knoglevævet og medvirker til at bevare knoglevævets strukturelle integritet.

Alendronat 10 mg/dag er effektiv som sekundær og tertiær profylakse mod postmenopausal osteoporose, idet behandlingen øger BMD og reducerer antallet af vertebrale og perifere frakturer signifikant. Behandlingen øger ligeledes BMD og reducerer antallet af vertebrale frakturer signifikant hos mænd med osteoporose. Alendronat forebygger endvidere knogletabet ved glukokortikoidbehandling og nedsætter forekomsten af spinale frakturer hos postmenopausale kvinder i glukokortikoidbehandling. Ved postmenopausal osteoporose er alendronat 70 mg en gang om ugen ækvivalent med 10 mg dagligt med hensyn til effekt på knogleomsætning og BMD. Med baggrund i disse data, dyreforsøg og vores viden om knoglemodelleringen er det rimeligt at antage, at 70 mg om ugen også vil nedsætte forekomsten af frakturer. Denne dosering medfører færre tilfælde af svære gastrointestinale bivirkninger og foretrakkes af de fleste patienter.

Antaget den 19. september 2002.

Odense Universitetshospital, endokrinologisk afdeling M, og Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, medicinsk endokrinologisk afdeling C.

Artiklen hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 30 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

- Sørensen HA, Hyldstrup L. Alendronat. Ugeskr Læger 1998;160:3240-3.
- Brixen K, Eriksen EF, Gram J, Hyldstrup L, Langdahl BL, Schwartz P et al. Osteoporose. Ugeskr Læger 2000;(suppl 10):1-18.
- Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. Clin Pharmacokinet 1999;36:315-28.
- Dunford JE, Thompson K, Coxon FP et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001;296:235-42.
- Wang XM, Yu SF, Yang ZP. Apoptosis of osteoclast-like cells induced by alendronate is related to Fas gene expression. Chin J Dent Res 2000;3:26-32.
- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. Bone 2001;29:185-91.
- Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997;100:1475-80.
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Ann Intern Med 1998;128:253-61.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. Osteoporos Int 1999;9:461-8.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604-10.
- Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998;339:292-9.
- Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. Ann Intern Med 1999;131:935-42.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3109-15.
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. Am J Med 1997;103:291-7.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-82.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. Arthritis Rheum 2001;44:202-11.
- Lieberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995;333:1437-43.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24.
- Ensrud KE, Black DM, Palermo L et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997;157:2617-24.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging Clin Exp Res 2000;12:1-12.
- Lanza F, Sahba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. Am J Gastroenterol 2002;97:58-64.
- Hochberg MC, Ross PD, Black D et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new verte-

- bral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1246-54.
24. Ettinger B, Pressman A, Schein J et al. Survey of women taking alendronate: prevalence of non-compliance with instructions and discontinuation. *Osteoporos* 2002;7 (suppl 2):46.
 25. Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998;4:1377-82.
 26. Miller PD, Woodson G, Licata AA et al. Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther* 2000;22:1433-42.
 27. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL et al. United Kingdom experience with alendronate and oesophageal reactions. *Br J Gen Pract* 1998;48:1161-2.
 28. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
 29. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-6.
 30. Palmisano J, Lewiecki EM, Rosen C et al. Alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg once daily preference study in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res* 2002;16(suppl 1).

Cancer recti-behandling ved et provinssygehus

En prospektiv undersøgelse gennem 11 år

Jørgen Kiil

Resumé

Introduktion: Der redegøres for resultaterne af operation for ekstirpabel cancer recti ved et provinssygehus gennem en 11-årsperiode fra 1991 til 2002. Patienterne blev fulgt i op til fem år. Komplikationsfrekvens, recidivrate og overlevelse blev brugt som parametre.

Materiale og metoder: Et hundrede patienter blev opereret af én kirurg. Dukes' stadium var: A 12, B 36, C 48 og »D« 4. Operationstype: lav anterior resektion: 68, heraf seks med J-pouch. Extirpatio recti: 29, Hartmanns operation: tre. Firs blev opereret radikalt. Indtil den 31. december 1994 blev der foretaget konventionel operation på 34 patienter, men fra den 1. januar 1995 blev der på 46 patienter foretaget total excision af rectumkrøset ved tumorer med underkanten mindre end 10 cm fra anus, mens krøset og tarm deltes 5 cm under tumors nedre grænse ved højereliggende tumorer.

Resultater: Tredivedagesletalitet: 4%. To patienter døde af kardiopulmonale årsager, en døde efter reoperation for ileus og en på grund af almen svækkelse. Yderligere to døde inden udskrivelsen efter reoperation for ileus. Syv fik anastomoselækage efter resektion (10%). Ingen af disse syv patienter døde, men tre fik permanent stomi (6%). For radikalt opererede faldt den kumulative femårslokalrecidivrate fra 0,32 i periode 1 til 0,11 i periode 2 ($p=0,12$). Den kumulative femårsoverlevelseseffekt var i de to perioder henholdsvis 0,62 og 0,70 ($p=0,47$).

Diskussion: Resultaterne viser, at operation for cancer recti kan udføres med gode resultater på en centralsygehusafdeling, både hvad angår komplikationsfrekvens og overlevelse, når operationerne udføres af en enkelt operatør. Operationsraten var ikke stor med 9-10 operationer pr. år, men var på niveau med, hvad de enkelte kirurger havde ved kirurgisk gastroenterologiske afdelinger på det pågældende tidspunkt. Recidivrate og overlevelse viste en nonsignifikant tendens til forbedring ved ændret teknik i løbet af observationsperioden. Vore resultater indikerer, at samling af operationer for cancer recti på én afdeling på en funktionsbærende enhed, vil kunne give tilfredsstillende resultater.

Operationer for cancer recti udførtes i 1992-1993 af et stort antal kirurger ved de store kirurgisk gastroenterologiske afdelinger [1]. Resultatet var på kort sigt mange komplikationer i form af anastomoselækage [2] og høj frekvens af lokalrecidiv [3]. Overlevelsen var dårligere end i vore nabolande [4] i overensstemmelse med en sammenhæng mellem kirurgens erfaring og komplikationsfrekvens og overlevelse [5].

I Sverige blev operationer for cancer recti tidligt samlet på afdelinger med få involverede kirurger og total mesorektal excision (TME) [6] indførtes. Resultatet var en femårsrecidivfrekvens på 6% og en kumulativ femårsoverlevelse på 75% [7]. Lignende ændringer anbefales nu også i Danmark [3]. Samtidig indførtes imidlertid andre ændringer: præoperativ strålebehandling, der reducerer letalitet ved cancer recti, i hvert fald i serier, hvor der er en stor frekvens af lokalrecidiv og en høj letalitet [8]. Screening anvendes ved nogle afdelinger, hvorved tumorer påvises tidligere, og prognosen bedres [9].

I dette prospektive arbejde præsenteres resultaterne af operation for cancer recti på en større parenkymkirurgisk afdeling, hvor operationerne udførtes af én kirurg med vekslende kirurger som assistent. I nogle tilfælde fungerede den erfarne kirurg dog som assistent. Der er inkluderet 100 patienter, der er opereret i en 11-årsperiode fra 1991-2002.

Materiale og metoder

Arbejdet omfatter 100 konsekutivt udvalgte patienter med resektabelt adenocarcinoma recti maksimalt 15 cm fra linea dentata. Patienterne blev opereret elektivt fra den 1. februar 1991 til den 1. marts 2002 (på Randers Centralsygehus: fra den 1. februar 1991 til den 31. december 1994). Patienterne registreredes i en database (Paradox 4.0) og blev fulgt i op til fem år. Letalitet inden 30 dage og inden udskrivelsen, anastomoselækage, lokalrecidivfrekvens og overlevelse blev registreret. Manglende oplysninger blev indhentet fra journaler, patienter, familie eller praktiserende læger. Ingen fik adjuverende kemoterapi eller stråleterapi.