

Komplians ved behandling af osteoporose

Bente L Langdahl og Dorte S Nielsen

Som ved andre kroniske sygdomme med vekslende grad af symptomer er komplians ved medicinsk behandling af osteoporose ikke god nok. Komplians begrebet eller mere præcist *adherence* indeholder to aspekter, nemlig vedholdenhed i forhold til behandling, der ofte betegnes *persistence* og korrekt administration af behandlingen, det vil sige indtagelse af det korrekte antal tabletter, men også at tabletterne indtages i henhold til forskriften, der betegnes *compliance*. I forhold til medicinsk behandling af osteoporose, har det vist sig at både *persistence* og *compliance* er problematiske. De to begreber indeholder to centrale komponenter, behandlerteamets råd og vejledning samt patientens handling. Lav *compliance* eller lav *persistence* kan ikke kun reduceres til at være en patient fejl, de er et resultat af samspillet mellem behandlerteam og patient og som begge har medansvar for. Et godt samspil betegnes konkordans. Konkordans forudsætter ikke kun samtykke fra patientens side, men også, at relationen mellem behandlerteamet og patienten bygger på gensidig respekt for hinandens syn på sygdom og behandling [1]. I det efterfølgende vil de anførte engelske betegnelser blive brugt, da de er mere præcise.

Flere undersøgelser har vist at patienter, der har dårlig *adherence* til behandling, oftest defineret som indtagelse af mindre end 80 % af behandlingen, har en reduceret effekt af behandlingen. Det er undersøgt både i forhold til reduktion af knogleomsætning, stigning i BMD og reduktion af fraktur risiko. I et 22 ugers studie viste Eastell et al. at 60 % af kvinder i behandling med daglig risedronat, som var adherente opnåede mere end 50 % reduktion i s-CTX, en markør for knogleresorption, mens det kun var tilfældet for 20 % af de ikke-adherente kvinder [2].

I et andet studie med observations tid på op til 590 dage fulgtes kvinder, der behandlede for osteoporose med bisfosfonater, HRT eller calcitonin. Her fandtes at kvinder, der var mere end 65 % adherente havde et signifikant større stigning i BMD i lænderyggen: $3,8 \% \pm 2,6 \%$ i forhold til $2,1 \% \pm 2,6 \%$ hos kvinder, der var mindre and 65 % adherente ($p < 0,005$) [3]. I et andet studie af Sebaldt et al., hvor 1040 kvinder i behandling med bisfosfonater for osteoporose fik foretaget årlig DXA, fandtes at kvinder med 80 % eller bedre *adherence* havde signifikant højere stigning i BMD i lænderyggen. Stigningen var på 3,3 %, 4,9 % og 6,5 % efter henholdsvis 1, 2 og 3 år blandt de adherente kvinder, mod stigninger på kun henholdsvis 1,9 %, 2,5 % og 3,2 % blandt de mindre adherente kvinder [4].

Via amerikanske recept databaser identificeredes mere end 11.000 kvinder, der påbegyndte antiosteoporotisk behandling. Deres *adherence* fulgtes via recept databaserne, mens information om frakturer fandtes i diagnose databaser. Der anvendtes en Cox regressions model, der udover *adherence* også inkluderede alder, tidligere fraktur, tidligere antiosteoporotisk behandling og behandling med glukokorticoider. Analysen viste at patienter, der var mere end 80 % adherente havde en 16 % lavere risiko for fraktur [5]. I et tilsvarende om end mere end 3 gange så stort materiale fandtes efter 2 års behandling at risikoen for non-vertebrale og hofte frakturer var henholdsvis 20 % og 37 % lavere hos kvinder, der var mere end 80 % adherente i forhold til kvinder, der var mindre adherente [6].

Der foreligger indtil videre kun et enkelt dansk studie af denne problematik. Wulff et al. gennemførte en spørgeskemaundersøgelse blandt 177 postmenopausale kvinder, der tidligere var diagnosticeret med osteoporose og opstartet behandling med et bisfosfonat. Af det 110 kvinder, der besvarede spørgeskemaet var *persistence* 96 %, 62 % og 42 %

efter henholdsvis 1, 2 og 3 års behandling. Af undersøgelsen fremgik også at patienter, der følte sig godt informerede vedrørende behandlingen havde en signifikant højere *persistence* end patienter, der følte sig dårligt informerede. Herudover var patienternes uddannelses niveau og sygdommens sværhedsgrad i form af tilstedeværelse af osteoporotiske frakturer associeret med bedre *persistence*. Overraskende havde bivirkninger, behandlingspris, alder eller symptomer på osteoporose ingen indflydelse på *persistence* [7].

Andre studier har vist at administrationsform og ikke mindst administrationshyppighed har afgørende betydning for patienternes "adherence", men selv med behandling med uge- eller månedstabletter er *adherence* i mange tilfælde ikke god nok til at hverken patienter eller samfund opnår den effekt af behandlingen, som kan forventes på baggrund af de kliniske studier. Recker et al. undersøgte *adherence* med behandling med bisfosfonater som daglig eller som ugentlig behandling ved hjælp af amerikanske recept databaser. Mere end 200.000 patienter indgik i undersøgelsen og man fandt at patienterne i daglig og ugentlig behandling kun indtog henholdsvis 54 % og 65 % af de foreskrevne tabletter ($p < 0,001$). Dette var uafhængigt af alder og betalingsmetode. De kunne også vise at kun 33 % af patienter i behandling med daglig bisfosfonat og 45 % af patienter i ugentlig behandling opnåede mere end 80 % *compliance* ($p < 0,001$) [8]. Fuldstændig tilsvarende tal fandtes i en mindre undersøgelse af Cramer et al. [9].

Behandling én gang om måneden med ibandronat har kun været tilgængeligt i et par år, og derfor er der endnu ikke store receptdatabase-baserede studier på *adherence* med månedlig behandling. Der findes dog et studie, hvor patienterne randomiseredes til behandling enten med månedlig eller ugentlig bisfosfonat i et åbent design. Her var *persistence* 57 % på månedlig behandling og 39 % på ugentlig behandling efter 6

måneder ($p < 0,0001$). Det skal dog bemærkes at patienterne i månedlig behandling fik støtte til at forblive i behandling i form af bl.a. månedlige telefonopkald [10]. I et andet studie fandtes i et overkrydsningsforsøg mellem ugentlig og månedlig bisfosfonat behandling at 66 % ville foretrække månedlig behandling, mens 27 % foretrak ugentlig behandling. Deltagerne begrundede valget med, at det var lettere at følge den månedlige behandling og at de bedre kunne acceptere bivirkninger [11].

Der findes også studier, der har sammenlignet *adherence* til behandling med raloxifen og bisfosfonater. De fleste studier finder at *compliance* er højere med raloxifen end med bisfosfonater [12;13]. Der findes dog også observations studier, hvor *persistence* efter 1 år fandtes at være sammenlignelig mellem raloxifen, daglig og/eller ugentlig bisfosfonat [14;15]. I disse studier var *persistence* dog meget høj i alle grupper. Der er endnu ikke studier, der sammenligner *adherence* til behandling med strontium ranelat og bisfosfonater. Der findes et enkelt studie, hvor man har spurgt kvinder over 55 år, hvoraf kun 15 % havde osteoporose og kun 10 % var i behandling for osteoporose, om hvilken behandling, de ville foretrække. Der blev ikke nævnt præparatnavne i spørgeskemaet, men de blev reelt spurgt om, om de ud fra administrationsform ville foretrække behandling med strontium ranelat, ugentlig eller månedlig bisfosfonat. Henholdsvis 45 %, 20 % og 30 % af kvinderne ville vælge behandling med strontium ranelat, ugentligt eller månedlig bisfosfonat [16].

En række faktorer påvirker om patienten overhovedet kommer i gang med behandlingen [17;18]. Det drejer sig om:

- Manglende accept af sygdommens eksistens eller sværhedsgrad, fx på grund af få eller ingen symptomer
- manglende accept af behov for eller fordele ved behandling

- modstridende råd og anbefalinger
- bekymring eller ligefrem angst for bivirkninger efter at have læst indlægssedlen
- indtagelse af medicinen virker kompliceret
- prisen på behandlingen
- tilstedeværelse af andre sygdomme

De samme faktorer påvirker også *persistence* om end nogle af dem træder lidt i baggrunden. Til gengæld kommer nye faktorer på banen i forhold til *persistence* [19]:

- Bivirkninger (ægte eller antagede)
- Bekymring om sikkerhed på kort eller langt sigt
- Glemsomhed

Hovedparten af disse faktorer kan vi som behandlere afhjælpe eller minimere ved at informere bedre og i flere omgange. Bedre information kan bl.a. omfatte følgende:

- DXA undersøgelse også af patienter med frakturer, der i sig selv er diagnostiske for osteoporose (hoftede eller ryg). Et studie har vist at 63 % af fraktur patienter, der har fået foretaget DXA forud for ordination af behandling, opstarter behandling af osteoporose i sammenligning med kun 20 % af de patienter, der ikke blev tilbudt DXA undersøgelse [20]
- Motiverende samtaler med sygeplejerske i behandlingsforløbet. Dette er vist at øge "adherence" med 57 % [21;22].
- Gruppe baseret undervisning: Osteoporoseskole [23].
- Find den rigtige behandling til den enkelte patient, i samarbejde med patienten, ud fra den enkeltes behov og ressourcer.
- Delagtiggør i videst muligt omfang patienten i valg af behandling [24].

- Informer om mulighederne for at skifte præparat undervejs og dermed mulighed for opfølgende konsultationer efter behov.
- Opfat alle patienter som patienter med potentiel dårlig *adherence*, dvs tag ikke god *compliance* for givet.

Mulighederne for at finde den rigtige behandling til den enkelte patient øges i takt med det stigende antal af godkendte behandlingsmuligheder. I 2006 godkendtes den første intravenøst administrerede behandling af osteoporose. Fordelen ved disse behandlinger er at *compliance* altid er 100 %. *Persistence* må også antages at blive højere end med de nuværende behandlinger, men kun fremtiden kan vise om det er en rigtig antagelse. Skal alle patienter med osteoporose så tilbydes behandling med intravenøse regimer? Det vil næppe være realistisk alene af den grund at behandlingen administreres intravenøst og dermed kræver medvirken af sundhedspersonale. Men det er formentlig heller ikke nødvendigt, da andre kraftigt virkende antiresorptive behandlinger har tilsvarende fraktur forebyggende effekt, så længe *adherence* er god. Det betyder at patienter med osteoporose, der kan tåle perorale behandlinger og kan fastholdes i behandlingen med god *compliance*, er der ikke grund til at skifte til intravenøst administrerede behandlinger. Opstår der bivirkninger ved de perorale behandlinger eller hvis *adherence* vurderes at være dårlig enten på baggrund af patientens eget udsagn eller hvis en kontrol DXA undersøgelse ikke viser tilfredsstillende respons, må intravenøs administreret behandling overvejes.

I en WHO rapport vedr. *adherence* til langtidsbehandling er hovedbudskabet at *adherence* problematikken bør ansues ud fra et tværfagligt perspektiv, med personale der er bevidst omkring de nævnte problemstillinger. Tilgangen til patienterne skal være ligeværdig og ikke bebrejdende og patientcentrerede interventioner er nødvendige.

Adherence beskrives som en dynamisk proces som bør følges regelmæssigt af behandlerteamet [25].

Optimal udnyttelse af de forskellige behandlingsmuligheder forudsætter at der i klinikken afsættes tid til at patienterne får den fornødne undervisning og behandlerteamet får de fornødne informationer vedr. patientens situation, hvilket taler for en tværfaglig tilgang til problematikken og evt. gruppebaseret undervisning. Da mange patienter behandles for osteoporose i det primære sundhedsvæsen er det vigtigt at denne viden også bliver implementeret både i almen praksis og i hjemmesygeplejen, som ofte hjælper patienterne med at indtage den medicinske behandling korrekt.

Reference List

1. Institut for Rational Farmakoterapi. Compliance, om afvigelser mellem lægers ordinationer og patienternes faktiske medicinering. 2006.
2. Eastell, R., Garnero, P., and Vrijens, B. Influence of patient compliance with risedronate therapy on bone turnover marker and bone density response: the IMPACT study. *Calcif.Tissue Int.* 72, p297. 2003.
3. Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E (2003) Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 14:965-968
4. Sebaldt, R. J., Shane, L. G, Pham, B. Z., Cook, R. J., Thabane, L., Petrie, A., Olszynski, W. P., Hanley, D. A., Brown, J., Adachi, J. D., Murray, T., Josse, R., and Papaioannou, A. Impact of non-compliance and non-persistence with daily bisphosphonates on longer-term effectiveness outcomes in patients with osteoporosis. *J.Bone Miner.Res.* 2004.
5. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C (2004) The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos.Int.* 15:1003-1008
6. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S (2006) Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin.Proc.* 81:1013-1022

7. Wulff R, Abrahamsen B, Ejersted CA, Christensen PM, Brixen KT (2004) [Compliance with the treatment of osteoporosis with diphosphonates. A questionnaire among postmenopausal women]. *Ugeskr.Laeger* 166:49-53
8. Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE (2005) Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin.Proc.* 80:856-861
9. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R (2005) Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr.Med.Res.Opin.* 21:1453-1460
10. Cooper A, Drake J, Brankin E (2006) Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int.J.Clin.Pract.* 60:896-905
11. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V, Masanauskaite D (2005) Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr.Med.Res.Opin.* 21:1895-1903
12. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Grana J, Miguelez R, Sacristan J, Marin F (2004) Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin.Ther.* 26:245-256
13. Pasion EG, Sivananthan SK, Kung AW, Chen SH, Chen YJ, Mirasol R, Tay BK, Shah GA, Khan MA, Tam F, Hall BJ, Thiebaud D (2007) Comparison of raloxifene and bisphosphonates based on adherence and treatment satisfaction in postmenopausal Asian women. *J.Bone Miner.Metab* 25:105-113
14. Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellstrom D, Petto H, Nickelsen T, Marin F, Pavo I (2007) Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Curr.Med.Res.Opin.* 23:2677-2687
15. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, Adami S (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos.Int.* 17:914-921
16. Richards JB, Cherkas LF, Spector TD (2007) An analysis of which anti-osteoporosis therapeutic regimen would improve compliance in a population of elderly adults. *Curr.Med.Res.Opin.* 23:293-299
17. Lombas, C, Hakim, C., and Zanchetta, J. R. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. *J.Bone Miner.Res.* M406. 2001.

18. National Council on patient information and education. Prescription medication compliance; a review of the baseline knowledge. 1995.
19. Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Pressman AR, Ettinger B (2003) Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am.J.Med.* 115:209-216
20. Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, Drinkwater BL (1997) Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. *Obstet.Gynecol.* 89:321-325
21. Clowes JA, Peel NF, Eastell R (2004) The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 89:1117-1123
22. Cook PF, Emiliozzi S, McCabe MM (2007) Telephone counseling to improve osteoporosis treatment adherence: an effectiveness study in community practice settings. *Am.J.Med.Qual.* 22:445-456
23. Nielsen, D., Ryg, J., Nielsen, W, Knold, B, Nissen, N., Stilgren, L., Madsen, A. R., and Brixen, K. A group-based patient-education program increases knowledge of osteoporosis and adherence to pharmacological treatment - a randomised trial. *J.Bone Miner.Res.* 2007.
24. Fraenkel L, McGraw S (2007) Participation in medical decision making: the patients' perspective. *Med.Decis.Making* 27:533-538
25. World Health Organization. Adherence to long-term therapies, evidence for action. 2003.