Risk of hip, subtrochanteric, and femoral shaft fractures among mid and long term users of alendronate: nationwide cohort and nested case-control study

Abrahamsen B, Eiken P, Prieto-Alhambra D, Eastell R

BMJ, 2016 353:i3365

RIASSUNTO

Objectives To determine the skeletal safety and efficacy of long term (≥10 years) alendronate use in patients with osteoporosis.
Design Open register based cohort study containing two nested case control studies.
Setting Nationwide study of population of Denmark.
Participants 61990 men and women aged 50-94 at the start of treatment, who had not previously taken alendronate, 1996-2007.
Interventions Treatment with alendronate.
Main outcome measures Incident fracture of the subtrochanteric femur or femoral shaft (ST/FS) or the hip. Non-fracture controls from the cohort were matched to fracture cases by sex, year of birth, and year of initiation of alendronate treatment. Conditional logistic regression models were fitted to calculate odds ratios with and without adjustment for comorbidity and comedications. Sensitivity analyses investigated subsequent treatment with other drugs for osteoporosis.
Results 1428 participants sustained a ST/FS (incidence rate 3.4/1000 person years, 95% confidence interval 3.2 to 3.6), and 6784 sustained a hip fracture (16.2/1000 person years, 15.8 to 16.6). The risk of ST/FS was lower with high adherence to treatment with alendronate (medication possession ratio (MPR, a proxy for compliance) >80%) compared with poor adherence (MPR <50%; odds ratio 0.88, 0.77 to 0.99; P=0.05). Multivariable adjustment attenuated this association (adjusted odds ratio 0.88, 0.77 to 1.01; P=0.08). The risk was no higher in long term users (≥10 dose years; 0.70, 0.44 to 1.11; P=0.13) or in current compared with past users (0.91, 0.79 to 1.06; P=0.22). Similarly, MPR >80% was associated with a decreased risk of hip fracture (0.73, 0.68 to 0.78; P<0.001) as was longer term cumulative use for 5-10 dose years (0.74, 0.67 to 0.83; P<0.001) or ≥10 dose years (0.74, 0.56 to 0.97;P=0.03).
Conclusions These findings support an acceptable balance between benefit and risk with treatment with alendronate in terms of fracture outcomes, even for over 10 years of continuous use.

COMMENTO

In questo studio di coorte danese, in 61990 pazienti (età, range, 50-94 anni) che hanno iniziato alendronato (ALN) nel periodo 1995-2007, identificati mediante il registro delle prescrizioni farmaceutiche, è stato valutato il rischio di frattura dell'anca, di quella sottotrocanterica (ST) e diafisaria (FS), catturate dal registro delle diagnosi delle dimissioni ospedaliere, nel periodo 1996-2013, follow up mediano 6.9 anni, range 0-17.9 anni. In 2 studi annidati, i pazienti con frattura tipica dell'anca (n=6784, F 88%) e quelli con fratture ST/FS (n=1428, F 88%), rispettivamente, sono stati confrontati per comorbidità ed uso di farmaci, a controlli non fratturati della stessa coorte di pari età, sesso ed anno di inizio dell'ALN. Nei pazienti con frattura d'anca (10.9%) o fratture ST/FS (2.3%) è stata osservata una maggiore frequenza di fratture da fragilità pregresse, comorbidità ed uso di inibitori di pompa protonica. Il rischio di fratture ST/FS, è risultato inferiore (p=0.05) nei pazienti aderenti ad ALN (Medication Possession Rate, MPR >80%) vs quelli con ridotta aderenza (MPR<50%) anche se non differente (p=0.08) dopo correzione per comorbidità ed uso di farmaci. Non è stato documentato un aumentato rischio di fratture ST/FS nei pazienti in ALN a lungo termine (≥10 anni). La riduzione del rischio di frattura dell'anca è stata associata

all'aderenza ed all'uso cumulativo di ALN, a medio (5-10 anni) e lungo termine (≥ 10 anni) ($p<0.001$ e $p<0.03$, rispettivamente).
Alcuni studi osservazionali hanno suggerito che le fratture atipiche di femore, quali le fratture ST/FS, sono più frequenti nei pazienti in terapia con ALN a medio e lungo termine. Questo studio, in cui l'uso di ALN per oltre 10 anni è associato ad una riduzione del 30% del rischio di frattura d'anca senza un aumento del rischio di fratture ST/FS, indica che l'uso prolungato del farmaco ha un rapporto rischio-beneficio favorevole per la salute dell'osso.

Massimo Procopio
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
e-mail: massimo.procopio@unito.it