

Hvorledes afrapporteres risiko?

Overlæge Gunnar Lauge Nielsen, overlæge Ulrik Tage-Jensen, professor Torsten Toftegaard Nielsen & professor Henrik Toft Sørensen

Aalborg Sygehus, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling B

Resumé

Begreberne absolut risiko, relativ risiko, risikodifferens og *number needed to treat* (NNT), *number needed to harm* (NNH) eller *number needed to screen* (NNS), der hyppigt benyttes ved afrapportering af risiko på individniveau, defineres og illustreres med tal fra Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4-S)-undersøgelsen. Med henblik på at vurdere de samfundsmæssige konsekvenser af forskellige interventioner defineres begreberne ætiologisk fraktion illustreret med data fra WOSCOPS-undersøgelsen, samt *disease impact number* og *population impact number* (DIP). Sidstnævnte illustreres med gevinsten ved forskellige interventioner hos patienter med apoplexia cerebri. Der gives forslag til en tabel, der indeholder de væsentligste risikomål.

Fortolkningen af resultater fra klinisk kontrollerede forsøg og observerende studier samt beslutningen om, hvilke konsekvenser resultaterne skal have for ændringer i daglig praksis, giver ofte anledning til debat.

Vi vil i oversigtsform gennemgå de hyppigst benyttede associationsmål illustreret primært med tal fra Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4-S)-undersøgelsen, der var det første interventionsstudie, hvori man dokumenterede effekt på totaldødeligheden af medikamentel kolesterolreduktion hos højrisikopatienter med tidligere blodprop i hjertet (AMI) [1].

Herefter giver vi i tabelform forslag til en datapræsentation, der vil lette beslutningstagernes vurdering af resultaterne fra kontrollerede forsøg.

De omtalte begreber tolkes på samme vis ved undersøgelser af effekten af screening og forebyggelse.

Absolut risiko

Absolut risiko (AR) defineres som:

$$\frac{\text{antal personer med udfaldet i kontrolgruppen i observationstiden}}{\text{antal personer i kontrolgruppen i observationstiden}}$$

og besvarer spørgsmålet: »Hvor hyppigt optræder udfaldet (i 4-S: død uanset årsag) hos ubehandlede i en defineret tidsperiode?»

I 4-S-studiet var kontrolgruppens kumulerede risiko for død 11,5% i løbet af observationstiden på 5,4 år.

Relativ risiko

Relativ risiko (RR) defineres som:

$$\frac{\text{kumuleret proportion af udfald i interventionsgruppen i observationstiden}}{\text{kumuleret proportion af udfald i kontrolgruppen i observationstiden}}$$

og besvarer spørgsmålet: »Hvor mange gange større eller mindre er risikoen for et givet udfald blandt behandlede end blandt ikkebehandlede kontrolpersoner?»

I 4-S-studiet var RR for død 0,71, nemlig 8,2% blandt behandlede og 11,5% i den ubehandlede kontrolgruppe. Sagt på en anden måde medførte behandling med kolesterolsenkende medicin en relativ risikoreduktion på 29%.

I randomiserede forsøg og kohortestudier med fikseret og komplet opfølgning i både interventions- og kontrolgruppen er behandlings- og observationstiden ofte tilnærmelsesvis ens i de to grupper. Da risikotiden er ens, bliver RR således forholdet (ratio) mellem det kumulerede antal udfald i henholdsvis behandlings- og kontrolgruppen i løbet af observations-tiden.

De fleste længerevarende kohortestudier omfatter dynamiske populationer, dvs. at hver enkelt person bidrager med forskellig observationstid, hvor vedkommende er i risiko for at opleve det pågældende udfald. I denne type undersøgelser er det derfor vigtigt, at antallet af udfald sættes i relation til den kumulerede risikotid. For eksempel kan man opgøre antallet af nye dødsfald pr. 1.000 behandlings- eller observationsår i hhv. interventions- og kontrolgruppen, hvorefter incidens-rate-ratioen kan beregnes.

Den enkelte persons chance for gevinst ved behandling øges ved stigende RR, f.eks. giver det større individuel behandlingsgevinst ved stigende kolesterolværdier [2]. I et samfundsmæssigt perspektiv vil gevinsten ved f.eks. kolesterolreduktion derimod aftage i takt med, at interventionen indsnævres til en stadigt mindre gruppe med stigende risiko. Langt hovedparten af de dødsfald, der kan forebygges ved behandling, vil ligge i området med kun let til moderat forhøjede kolesterolværdier, altså uden for målgruppen ved en højrisikostrategi [3].

I samfundsperspektiv vil RR således ikke kunne bruges som eneste faktor til at give en udtømmende beskrivelse af gevinsten af en given behandling med. En sådan vurdering vil forudsætte kendskab til bl.a. hyppigheden af den pågældende risikofaktor i befolkningen, befolkningens alderssammensætning og den forventede behandlingsvarighed [4].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

RR kan således primært anvendes, når styrken i årsagssammenhænge skal beskrives, og når højrisikogrupper, hvor den enkelte har størst gevinst af behandlingen, skal udpeges. Som eneste associationsmål giver udtrykket derimod kun begrænset information om den samfundsmæssige gevinst.

Risikodifferens

Risikodifferens (RD) defineres som:

»proportion af udfald i interventionsgruppen i observationstiden« minus »proportion af udfald i kontrolgruppen i observationstiden«

og besvarer spørgsmålet: »Hvor meget større eller mindre er sandsynligheden for et givet udfald i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen?«

I 4-S-studiet indtrådte der 11,5% dødsfald i kontrolgruppen og 8,2% i interventionsgruppen. RD, også kaldet absolut risiko-reduktion, var således 3,3%.

Number needed to treat, number needed to harm eller number needed to screen

På basis af RD kan man beregne det antal patienter, der pr. tidsenhed skal behandles eller undersøges (f.eks. screenes) for at undgå et uønsket udfald eller fremkalde en interventionsforårsaget bivirkning:

$$\frac{100}{RD}$$

Ved akutte tilstande, hvor behandlingen (f.eks. trombolyse ved AMI) kun gives i kort tid, hvorefter patienterne enten oplever udfaldet eller bliver raske, er brugen af *number needed to treat* (NNT) og *number needed to harm* (NNH) relativt ukompliceret, da tidsfaktoren er kort, og stort set alle konsekvenser af interventionen udspiller sig inden for dette tidsrum.

Ved længerevarende interventioner (f.eks. medikamentel behandling af forhøjet kolesterol) skal observationstiden medinddrages for at få et mere fyldestgørende billede af effekten, f.eks. NNT pr. antal behandlingsår.

I 4-S-studiet var NNT 30,3 (100:3,3), men da alle patienter blev behandlet i gennemsnitlig 5,4 år, forudsætter forebyggelse af et dødsfald behandling med kolesterolsænkende medicin i i alt 164 personår.

Baggrunden for at introducere begrebet NNT og NNH var ønsket om at kunne summere effekten af en given intervention i et enkelt tal, altså en *currency for making decisions* [5, 6]. Hvad er f.eks. NNT ved behandling af højt blodtryk med diuretika frem for betablokkere, reduktion af kolesterol med forskellige lipidsænkere eller *number needed to screen* (NNS) for at undgå et dødsfald af brystkræft sammenlignet med f.eks. et dødsfald af kolorektal kræft [7]?

NNT/NNH eller NNS fremstår således umiddelbart som et

enkelt og let forståeligt tal til brug ved sammenligning af forskellige interventioner.

NNT beregnes imidlertid, ganske som RD, ved optælling af udfald på et givet tidspunkt. Ingen af de to tal indeholder således information om forløbet i den mellemliggende periode. En mere korrekt definition af NNT ved langvarige interventioner vil derfor være: »det gennemsnitlige antal personer, der skal behandles i en tidsperiode for at undgå et udfald på optællingstidspunktet« [8].

Hverken ved beregning af NNT eller RD på et fastsat tidspunkt vil man således udnytte informationerne om forløbet af de underliggende overlevelseskurver, f.eks. om hele effekten udspilles kort efter interventionen, eller om en eventuel gevinst først indtræder tæt på tidspunktet for måling af effekten. Forskellige måletidspunkter kan derfor føre til varierende NNT for samme intervention [9]. Det umiddelbart enkle og forståelige budskab bliver således sværere at tolke.

Informationen fra tidsforløbet vil bedre kunne udnyttes, hvis NNT beregnes som den reciprokke værdi af incidensraten (*hazard rate*), altså sandsynligheden for at opleve udfaldet som præcis funktion af den underliggende risikotid [10]. NNT beregnet med denne metode vil ofte være lavere end NNT beregnet på et fikseret tidspunkt.

NNT, NNH og NNS inkluderer ikke oplysninger om økonomi eller andre problemer med at gennemføre interventionerne. For eksempel må screening for fenylylketonuri trods et højt NNS på ca. 2.500 betragtes som omkostningseffektivt, da screeningen er enkel, og behandlingen sikrer en normal livslængde [11].

Trods disse problemer vil de fleste læger nok intuitivt føle, at en besked til en patient om, at forebyggelse af et nyt sygdomstilfælde vil kræve behandling i enten f.eks. 30 personår eller 300 personår, trods alt vil være mere informativ end blot besked om, at behandling kan reducere risikoen for sygdom med f.eks. 25%. Heroverfor står dog, at man i en dansk undersøgelse omfattende interview med 675 raske lægfolk fandt, at information om behandlinger i form af NNT varierende fra 10 til 400 ikke havde nævneværdig indflydelse på de adspurgtes til- eller fravalg af aktiv behandling. Dette kan enten skyldes, at de ikke kunne gennemskue betydningen af begrebet NNT, eller at beslutning om evt. behandling træffes på helt andre præmisser [8].

NNT, NNH og NNS er således udmærkede redskaber, når gevinsten eller risikoen ved kortvarige interventioner skal sammenlignes, og må i disse situationer betragtes som et nødvendigt supplement til oplysning om AR og RR.

Udtrykket har derimod klare begrænsninger, hvis man sammenligner effekten af interventioner givet ved kroniske tilstande eller sammenligner principielt forskellige interventioner givet til forskellige patientkategorier.

Sygdomsfri overlevelse

Det har været foreslået, at behandlingseffekten ved kroniske

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sygdomme med forventet behandling indtil død, bedst afrapporteres som gennemsnitlig restlevetid, f.eks. målt som areal under overlevelseskurverne i hhv. interventions- og kontrolgrupperne [4, 12]. Herudfra vil man så kunne beregne absolutte og relative værdier for sygdomsfri overlevelse (*time to event* eller *gain in life expectancy*). Disse beregninger forudsætter imidlertid i princippet observation, indtil alle har oplevet effektmålet (ultimativt at alle er døde), eller i det mindste indtil der foreligger data, der muliggør relativt sikre ekstrapolationer af overlevelseskurverne ud over observationstiden.

Ud fra data i de enkelte artikler er det sædvanligvis ikke muligt umiddelbart at beregne varighed af sygdomsfri overlevelse. I langt de fleste tilfælde er observationstiden i de til grundliggende studier også meget kortere end den gennemsnitlige restlevetid, hvorfor ekstrapolation af restlevetid vil være behæftet med meget stor usikkerhed. Selv om sygdomsfri overlevelse således vil kunne give ret præcist svar på, med hvor mange ekstra måneder en patients restlevetid vil kunne forlænges ved en given behandling, er det et riskomål, der desværre kun sjældent kan fremskaffes [10].

Ætiologisk fraktion

I et samfundsmæssigt perspektiv vil det være af interesse at kunne beregne, hvor stor en del af sygeligheden i befolkningen, der kan tilskrives en risikofaktor. For eksempel hvor mange tilfælde af AMI, der vil kunne forebygges ved at nedsætte kolesterolniveauet i befolkningen.

Den ætiologiske fraktion kan beregnes som hhv. *population attributable risk*:

$$RD \times \text{prævalens af risikofaktoren i befolkningen}$$

der besvarer spørgsmålet om, hvor mange personer i en befolkning, der får en given sygdom på grund af tilstedeværelsen af en bestemt risikofaktor, og *population attributable fraction*:

$$\frac{RD \times \text{prævalens af risikofaktoren i befolkningen}}{\text{incidensraten af pågældende sygdom i befolkningen}}$$

der giver svar på spørgsmålet om, »hvor stor en andel af nye tilfælde af en given sygdom i befolkningen, der kan tilskrives en bestemt risikofaktor?«

Disse beregninger forudsætter kendskab til RD, prævalens af risikofaktoren og incidensraten for den pågældende sygdom i den undersøgte befolkning.

Sådanne oplysninger foreligger kun sjældent. 4-S-studiet omfattede således kun en højrisikogruppe. Vi har i stedet valgt at illustrere ætiologisk fraktion med tal fra WOSCOPS. Denne undersøgelse omfattede primær prævention hos hjerterask skotske 45-64-årige mænd, der efter en periode med kostvejledning havde LDL over 4,0 mmol pr. liter [13]. Antallet af non-fatale AMI eller kardiovaskulære dødsfald efter fem års

behandling af 3.300 personer var hhv. 5,5% (n = 174) og 7,9% (n = 248) i interventions- og kontrolgrupperne, svarende til en risikodifferens på 2,4% (74 sparede udfald pr. 16.500 behandlingsår).

Ved brug af beregningsmetoder som anført i Rothman (14) bliver *population attributable fraction* 0,18. Dvs. at i en population svarende til WOSCOPS vil primær profylaktisk medikamentel behandling med kolesterolsænkere kunne forebygge ca. 27 non-fatale AMI eller kardiovaskulære dødsfald pr. 10.000 behandlede personår (18% af 150 incidenter tilfælde pr. 10.000 personår).

Den ætiologiske fraktion bidrager således til at beskrive, hvilke interventioner der vil kunne få størst effekt på samfundsniveau. Fjernelse af en relativt svag, men hyppigt optrædende risikofaktor, vil kunne få stor betydning for befolkningens samlede sundhedstilstand, hvorimod elimination af en meget stærk, men sjældent optrædende ætiologisk risikofaktor kun vil få meget beskeden samfundsmæssig (men naturligvis stor individuel) konsekvens.

Alle ovennævnte riskomål bygger oftest på randomiserede undersøgelser med snævre in- og eksklusionskriterier, hvorfor resultaterne principielt kun kan generaliseres til de patientgrupper, der opfylder disse kriterier.

For bedre at kunne beskrive og sammenligne de bredere samfundsmæssige konsekvenser af mulige interventioner har Heller *et al* foreslået brug af begreberne *disease impact number* (DIN) og *population impact number* (PIN) [15].

Disease impact number

Denne defineres som:

$$\frac{1}{RD \times \text{andelen af personer med pågældende tilstand eller risikofaktor, der får interventionen}}$$

og udtrykker antallet af patienter med den pågældende sygdom eller risikofaktor, blandt hvilke et udfald kan forebygges med den pågældende intervention.

Udtrykket er således analogt med NNT, NNH eller NNS, blot med den forskel at nævneren nu omfatter hele andelen af befolkningen med den pågældende tilstand eller risikofaktor, der reelt udsættes for interventionen. Det vil sige, at f.eks. patienter, der er døde før ankomsten til et sygehus, og patienter med kontraindikationer for den pågældende behandling inkluderes i nævneren.

Population impact number

Denne defineres som:

$$\frac{1}{RD \times DIN \times \text{andelen af hele populationen med den pågældende tilstand}}$$

og beskriver antal personer i hele befolkningen, blandt hvem et udfald kan forebygges ved pågældende intervention.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Gevinst målt ved *disease impact number* og *population impact number* (DIN/PIN) ved tre forskellige interventioner ved apoplexia cerebri: lavdosis aspirin, behandling på en apopleksienhed og akut trombolyse [15].

	Aspirin	Apopleksi- enhed	Trombo- lyse
RD, %	3,1	5,0	15,9
Andel af patienter med apopleksi, der reelt kan behandles, %	70	70	4
NNT, patientår	33	20	7
DIN	46	29	158
PIN	35.450	21.980	120.950

RD: risikodifferens (nye tilfælde af apopleksi i behandlingsgruppen minus tilfælde i kontrolgruppen). NNT: *number needed to treat*. DIN: *disease impact number*. PIN: *population impact number*.

Begreberne illustreres i **Tabel 1**, hvor konsekvenserne af forskellige interventioner ved apoplexia cerebri er anført. Den beskedne absolutte gevinst ved lavdosis aspirin (RD: 3,1%) og apopleksienheder (RD: 5,0%) over for trombolyse (RD: 15,9%) opvejes på befolkningsniveau af, at langt den overvejende del af alle patienter kan tilbydes Aspirin og behandling på en apopleksienhed, hvorimod kun ganske få opfylder kriterierne for trombolyse, hvorfor DIN/PIN bliver væsentligt højere end for aspirinbehandling.

Hvis andelen af patienter, der reelt kan tilbydes behandlingen, er lille, f.eks. som følge af strenge in- og eksklusionskriterier, vil DIN blive væsentlig højere end NNT, NNH eller NNS, hvorimod de to tal vil ligge tæt på hinanden ved interventioner, der kan gives til stort set alle personer med den pågældende sygdom eller tilstand.

Som eksempel kan nævnes, at de meget lave NNT-værdier (<10) for f.eks. trombolysbehandling af patienter med iskæmisk apopleksi og carotis endarterektomi som sekundær profylakse mod nyt cerebralt infarkt [16, 17] kun er baseret på de få procent af patienterne, der opfyldte de meget strenge inklusionskriterier i de tilgrundliggende undersøgelser. Ved brug af DIN og PIN vil man bedre beskrive, hvorledes gevinsterne af de forskellige interventioner vil være, set i relation til den »almindelige« apopleksipatient, da nævneren i højere grad afspejler forholdene i hele baggrundspopulationen.

Betyder valg af risikomål noget for implementering af forskningsresultater?

Det er gentagne gange dokumenteret, at undersøgelser, hvori der udelukkende præsenteres resultater i form af RR, bliver vurderet som mere effektive og pålidelige af både læger, patienter og sundhedsøkonomiske beslutningstagere end studier, hvori data præsenteres i form af reduktion af absolut risiko og NNT, NNH eller NNS [18, 19].

Præsentationsformen har altså en væsentlig betydning for, hvorledes effekten af givne interventioner tolkes, og formentlig derfor også for, med hvilken hastighed disse vinder indpas i daglig praksis.

Tabel 2. Oversigt over relevante effektmål ved afrapportering og tolkning af resultater fra randomiserede, klinisk kontrollerede forsøg.

Effektmål	Inter- ventions- gruppe	Kontrol- gruppe	Relativ risiko- reduktion	Risiko- differens	NNT behand- lingsår
Dødsfald	8,2%	11,5%	29%	3,3%	164

Taleksemplet er taget fra 4-S-undersøgelse [1].

Konklusion

Det er ikke muligt at summere alle aspekter af en eventuel behandlingseffekt i et enkelt tal.

Forfatterne bliver nødt til at anføre (og redaktørerne nødt til at efterspørge) de absolutte antal udfald i interventions- og kontrolgrupperne med angivelse af både AR, RR, RD og NNT, NNH eller NNS med angivelse af konfidensintervaller omkring de pågældende effektmål [20, 21]. Resultaterne kan f.eks. opstilles som anført i **Tabel 2**. For patienter med en kronisk lidelse vil forlængelse af den sygdomsfri overlevelse formentlig være den lettest forståelige parameter.

Klinikeren kan herefter stille sig selv bl.a. følgende spørgsmål for at afgøre, om den kliniske praksis skal ændres på baggrund af den/de pågældende undersøgelse(r) [22]:

- Er artiklen valid, blev randomisering gennemført korrekt, blev data analyseret efter intention-to-treat-princippet, og hvor komplet var opfølgningen?
- Kan behandlingen reelt tilbydes?
- Er størrelsen af de anførte effektmål klinisk relevante?
- Individuel vurdering: Hvor meget ligner mine patienter undersøgelsens patienter, hvor stor er mine patienters risiko ved indgangen i studiet, og hvorledes vil forholdet mellem gevinst og omkostning (risiko + økonomi) være hos mine patienter?

Korrespondance: *Gunnar Lauge Nielsen*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Postboks 561, DK-9100 Aalborg. E-mail: uxgln@aes.nja.dk

Antaget: 22. marts 2004

Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4-S). Lancet 1994;344:1383-9.
2. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. BMJ 2002;324:1570-6.
3. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1995.
4. Kassai B, Gueyffier F, Boissel JP et al. Absolute benefit, number needed to treat and gain in life expectancy: which efficacy indices for measuring the treatment benefit. J Clin Epidemiol 2003;56:977-82.
5. Laupachis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. N Engl J Med 1988;318:1728-33.
6. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. Ann Intern Med 1997;126:712-20.
7. Rembold CR. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. BMJ 1998;317:307-12.
8. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D, Nexø J et al. Number needed to treat: easily understood and intuitively meaningful? J Clin Epidemiol 2002;55:888-92.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

9. Torp-Pedersen C, Køber L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction (TRACE). *Lancet* 1999;354:9-12.
10. Lubsen J, Hoes A, Grobbee. Implications for trial results: the potential misleading notions of number needed to treat and average of duration of life gained. *Lancet* 2000;356:1757-9.
11. Payne C. *BMJ*, Web-letter, august 1998.
12. Tan LB, Murphy R. Shifts in mortality curves: saving or extending lives? *Lancet* 1999;354:1378-81.
13. Shepherd et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia (WOSCOPS). *N Eng J Med* 1995;333:1301-7.
14. *Eur Heart J Supplements*, vol. 3 (suppl H) July 2001.
15. Heller R, Dobson A. Disease impact number and population impact number: population perspectives to measures of risk and benefit. *BMJ* 2000;321:950-2.
16. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke (NINDS). *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
17. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis (NASCET). *N Engl J Med* 1998;339:1415-2.
18. Fahey T. Evidence based purchasing: understanding results of clinical trials and systematic reviews. *BMJ* 1995;311:1056-9.
19. Nexø J, Gyrd-Hansen D, Kragstrup J et al. Danish GPs perception of disease risk and benefit of prevention. *Family Practice* 2002;19:3-6.
20. Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. How should clinicians use the results of randomized trial? *ACP Journal Club* 1995;122:A12.
21. Sackett DL, Haynes RB. Summarizing the effects of therapy: a new table and some more terms. *ACP Journal Club* 1997;127:A15.
22. Glasziou P, Guyatt GH, Dans AL et al. Applying the results of trials and systematic reviews to individual patients. *ACP Journal Club* 1998;129:A15.

Bisfosfonater ved solide maligne sygdomme

Overlæge Claus Kamby, overlæge Lise Pedersen & overlæge Bent Kristensen

Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling,
H:S Bispebjerg Hospital, Palliativ Medicinsk Afdeling, og
Hillerød Sygehus, Klinisk Fysiologisk Afdeling

Resumé

I artiklen beskrives anvendelse af bisfosfonater (BF) hos patienter med knoglemetastaser. Der er god dokumentation for at BF reducerer incidensen af nye knoglemetastaser, patologiske frakturer, hyperkalcæmi og behov for palliativ strålebehandling. Dokumentationen er bedst for kræft i bryst og prostata. Ved brystkræft kan BF formentligt også forsinke udviklingen af knoglemetastaser, når de anvendes adjuverende til patienter med operabel brystkræft. Der er holdepunkter for, at BF er virksomme i behandlingen af smertegivende knoglemetastaser, og de kan overvejes som tillæg til konventionelle analgetika og strålebehandling, men BF bør ikke være førstevalg. Der er ingen dokumentation for, hvilken type BF der klinisk er mest effektiv.

Bisfosfonat (BF) har udtalt hæmmende virkning på normal og patologisk knoglenedbrydning. Stofferne virker ved at reducere aktiviteten og antallet af knoglenedbrydende celler i skelettet. BF udgør – vurderet på basis af adskillige randomiserede studier – et veletableret terapeutisk tilbud til patienter med benigne metaboliske knoglesygdomme (osteoporose og osteitis deformans Paget) og til patienter med malignitetsrelaterede skeletale komplikationer (hyperkalcæmi, osteolytiske metastaser) samt til patienter med myelomatose. Den intestinale absorption af BF er meget ringe, og den foretrukne administrationsvej ved malignitetsrelaterede skeletale komplikationer er derfor intravenøs infusion. De vigtigste indikationer ved maligne sygdomme er: 1) hyperkalcæmi, 2) forebyggelse af komplikationer ved knoglemetastaser og 3) smerter.

Hyperkalcæmi

Hyperkalcæmi er en af de hyppigst forekommende behandlingskrævende, alvorlige metaboliske komplikationer ved cancerlidelser. I adskillige randomiserede studier har man vist, at BF tidligere anvendte antihyperkalcæmiske farmaka (glukokortikoider, mitramycin, kalcitonin og gallium) overlegne, således at BF sammen med passende rehydrering nu er standardbehandling. Det senest undersøgte BF er zoledronat, som i to randomiserede, dobbeltblinde forsøg omfattende 287 patienter [1] havde en hurtigere indsættende og længere varende virkning end pamidronat, ligesom flest zoledronat-behandlede patienter opnåede normokalcæmi. Flest patienter i pamidronatgruppen fik hyperkalcæmi efter behandlingsophør, mens der ikke var forskel i responsraten ved fornyet behandling med pamidronat eller zoledronat.

Forebyggelse af komplikationer ved knoglemetastaser

Cancer mammae

Metastaserende brystkræft

Knoglerne er den hyppigste metastaselokalisation ved cancer mammae [2], og knoglerecidiv er forbundet med en relativt god prognose. Anvendelsen af BF i onkologien er derfor mest undersøgt hos patienter med brystkræft. I det første randomiserede forsøg, der blev publiceret i 1983 [3], indgik der 34 patienter med metastaserende sygdom, herunder multiple knoglemetastaser. Patienterne blev randomiseret til enten placebobehandling eller peroral clodronatbehandling. Der blev ikke givet anden antineoplastisk behandling; to tredjedele af patienterne fik nye knoglemetastaser, øget vækst af eksisterende metastaser eller patologiske frakturer. Clodronatbehandling reducerede antallet af disse hændelser med 30-50% i forhold til placebobehandling. Først ti år senere blev det næste randomiserede forsøg publiceret [4]. I alt 173 patienter med knoglemetastaserende cancer mammae blev dobbeltblindt randomiseret til enten placebobehandling eller clodro-