

Vurdering af behandlingseffekter ved behandling af osteoporose

Reservelæge Palle Mark Christensen,
overlæge Henrik Ancher Sørensen &
1. reservelæge Peter Vestergaard

Syddansk Universitet, Forskningsenheden for klinisk farmakologi, Amager Hospital, Intern Medicinsk Klinik, Medicinsk Center, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling C

Udtryk som relativ risiko-reduktion (RRR), absolut risiko-reduktion (ARR) og *number needed to treat* (NNT) høres ofte, når der tales om effekter ved osteoporoseinterventioner. Det nævnes også ofte i debatten, at osteoporoseinterventioner er samfundsmæssigt dyrt. Formålet med denne artikel er at bidrage til en forståelse af de kvantitative effekter ved interventioner mod osteoporose, men ikke at afgøre, om behandlingerne skal gives eller ej.

Absolut risikoreduktion, relativ risikoreduktion og number needed to treat

Ved intervention mod osteoporose er det først og fremmest effekterne på forekomsten af brud og dermed livskvalitet, der er relevante. Dokumentation af sådanne effekter kræver randomiserede studier af store patientgrupper. Ved at sammenligne forekomsten af frakturer kan man beregne de kvantitative effekter af interventionen. Et eksempel på dette er et studie publiceret af *Balck et al* [1], som randomiserede 2.027 kvinder til enten behandling med alendronat eller placebo. Patienterne blev fulgt i ca. tre år. Blandt de 1.005 patienter, som fik placebo, blev der observeret 22 (2,2%) hoftebrud, og blandt de 1.022 patienter, som fik alendronat, blev der observeret 11 hoftebrud (1,1%). Ud fra disse oplysninger kan ARR beregnes til 1,1%, RRR=50% og NNT=91 (Tabel 1). Et andet eksempel på et randomiseret studie er publiceret af *McClung et al* [2], hvor 5.445 osteoporotiske kvinder i alderen 70-79 blev randomiseret til risedronat (et nyt bisfosfonat, hvortil man har fået markedsføringstilladelse i Danmark pr. 20. august 2004) eller placebo i tre år (Figur 1). Blandt de 1.821, som fik placebo, blev der observeret 46 hoftebrud (3,2%), og blandt de 3.624 patienter, som fik risedronat, blev der observeret 55 hoftebrud (1,9%). Ved at anvende samme beregningsmetoder som ovenfor fås, at ARR=1,3%, RRR=41% og NNT=77.

ARR, RRR og NNT er altså beregnet på grundlag af de samme to andele, nemlig andelen, der fik hoftefraktur med behandling, og andelen, der fik hoftefraktur uden behandling. Det ene effektmål er således ikke mere korrekt end det andet;

de er blot forskellige epidemiologiske udtryk for behandlingseffekten. Når forekomsten af brud i den aktivt behandlede gruppe og i placebogruppen afbildes grafisk (Figur 1) kan man på et givet tidspunkt aflæse ARR som den vertikale afstand i mellem de to kurver og RRR som afstanden udtrykt i relative termer, mens NNT er den inverse værdi af afstanden mellem de to kurver. ARR og RRR og NNT kaldes derfor også vertikale effektmål [3].

Da NNT har vundet stor udbredelse i den medicinske verden, vil dette effektmål blive analyseret mere dybdegående i det følgende. For det første er det vigtigt at gøre sig klart, at NNT varierer over tid (Figur 1). NNT er et udtryk for den inverse værdi af den vertikale afstand imellem de to kurver, således at jo større afstand, jo mindre er NNT og vice versa. Som det ses af Figur 1, varierer afstanden og dermed NNT afhængigt af, til hvilken tid afstanden aflæses. De vertikale effektmål (ARR, RRR, NNT) er altså afhængige af tidspunktet for, hvornår de beregnes, og udtrykker kun behandlingseffekten et enkelt øjeblik [4], og ikke de aggregerede effekter over tid [5].

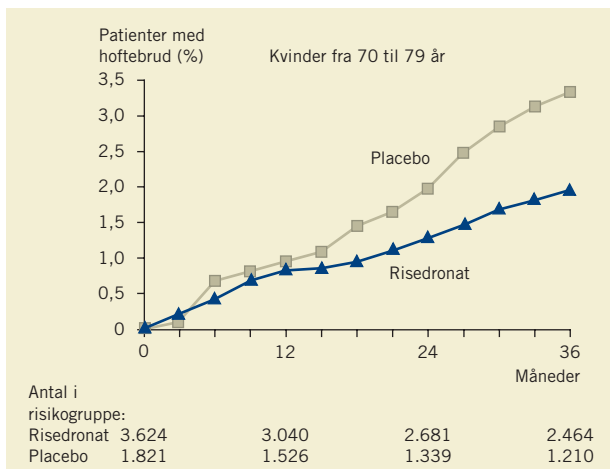
For det andet er konfidensintervaller omkring NNT problematisk. Således vil konfidensintervaller omkring NNT blive problematiske, hvis konfidensintervallet omkring ARR inderholder værdien nul. Dette er f.eks. tilfældet efter tre måneders behandling med risedronat, som det ses i Figur 1. Hvis sikkerhedsgræsen for ARR er (-0,01; +0,02) så er konfidensintervallet for NNT ikke (-100, 50). NNT kan ikke antage værdier i intervallet (-1; 1) da det jo er nødvendigt at behandle mindst en patient for at undgå en fraktur. Ydermere får NNT to konfidensintervaller, hvis konfidensintervallet for ARR inkluderer nul, nemlig et fra $(-\infty, -100)$ og et andet fra $(50, \infty)$.

Tabel 1. Eksempel på beregning af absolut risikoreduktion, relativ risikoreduktion, og *number needed to treat* for hoftefraktur baseret på data fra en amerikansk undersøgelse, hvor 2.027 kvinder blev randomiseret til behandling med enten alendronat eller placebo [1].

	Placebo n (%)	Alendronat n (%)
Antal patienter med hoftefraktur	22 (2,2)	22 (1,1)
Antal patienter uden hoftefraktur	983 (97,8)	1.001 (98,9)
I alt	1.005	1.023

Absolut risiko-reduktion: $(0,022-0,011) \times 100\% = 1,1\%$.
Relativ risiko-reduktion: $((0,022-0,011)/0,02) \times 100\% = 50\%$.
Number needed to treat: $(1/ARR) = (1/0,011) = 91$.
Sandsynlighed for ikke at få hoftebrud uden behandling = 97,8%.
Sandsynlighed for ikke at få hoftebrud med behandling = 98,9%.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. Forekomsten af hoftebrud blandt patienter randomiseret til hhv. risedronat og placebo. Data stammer fra en undersøgelse af McClung et al [2]. ©2001 Massachusetts Medical Society.

For det tredje fejltolkes NNT ofte som en sandsynlighed for effekt. NNT på 36 fejltolkes typisk som en effekt på 1 ud af 36, dvs. når man behandler 36, så er der en, der undgår et hoftebrud. Dermed har man antydnet, at de resterende 35 ikke har effekt af behandlingen. Dette er meget sjældent rigtigt. Forestiller vi os et teoretisk eksempel, hvor 36 patienter i en kontrolgruppe pådrager sig en hoftefraktur en efter en med en måneds interval, så vil alle have pådraget sig en hoftefraktur efter tre år. I en identisk interventionsgruppe får alle 36 udskudt deres hoftebrud med en måned i forhold til kontrolgruppen. Der vil så på et hvilket som helst tidspunkt være en færre i interventionsgruppen end i kontrolgruppen, der har pådraget sig et hoftebrud. Det betyder jo $ARR=1$ ud af 36 og $NNT=36$, men i dette teoretiske eksempel havde alle de resterende 35 også en effekt. Det er altså ikke muligt at udtale sig om, hvor stor en andel som ikke har effekt, da det ikke er muligt at forudsige, hvornår en patient vil få et brud hverken med eller uden behandling [3]. Det er således ikke korrekt at sige, at »36 patienter skal behandles i tre år for at en undgår et hoftebrud«. Det korrekte er, at »i gennemsnit skal 36 patienter behandles i tre år for at observere et færre brud efter tre år« [5].

Udskyldelse af brud

Da osteoporose er en kronisk sygdomsproces, der ultimativt kan føre til knoglebrud, kan man opfatte interventioner mod osteoporose som et forsøg på at bremse denne sygdomsproces og dermed udskyde tidspunktet for, hvornår en fraktur opstår. Såfremt udskydelsen ved interventionen er længere end den forventede restlevetid, så vil frakturen helt kunne undgås. Vi er i midlertid ikke i stand til at måle denne udskydelse direkte, da vi ikke på forhånd ved, hvilken dag et individ pådrager sig en hoftefraktur. Udskydelsen estimeres ved at se på differencen i frakturfri overlevelse i behandlingsgruppen

og i placebogruppen [6]. Grafisk præsenteres den gennemsnitlige udskyldelse som arealet mellem de to overlevelseskurver. Det er vigtigt at erindre, at det ikke er muligt at sige noget om fordelingen af dette gennemsnit. Vi ved således ikke, om det er få, der opnår en stor udskyldelse, eller det er mange, der opnår en mindre udskyldelse. Ud fra studier på knogletæthed hos patienter i behandling fremgår det dog, at op mod 70% af patienterne fik forbedret deres knogletæthed [7].

I et dansk studie har man forsøgt at estimere udskyldelse af hoftebrud ved bisfosfonatbehandling hos danske kvinder i forskellige aldre og med forskellig varighed af behandlingen [8]. Resultaterne indikerede, at man ved f.eks. at behandle 70-årige kvinder med en øget risiko for brud i et år med et bisfosfonat kunne udskyde hoftebruddet med 55 dage i gennemsnit. Denne gennemsnitlige effekt skal så deles ud på den andel af patienter, for hvem det er relevant. Og i dette tilfælde kan det kun være til den andel af kvinderne, som i løbet af disse tre år ville pådrage sig en hoftefraktur, hvilket svarer til omkring 5%, men vi ved ikke på forhånd, hvem disse 5% er. For denne gruppe vil effekten være 1.022 dage eller omkring 2,8 år. En klinisk udtryksform af dette effektmål, baseret på denne undersøgelse kunne være: »Blandt en gruppe af kvinder som dig, er der omkring 95%, som ikke pådrager sig et hoftebrud, og 5%, der pådrager sig et hoftebrud, over det næste år.

Vi kan ikke på forhånd sige, hvilken gruppe du tilhører. Men hvis vi tror på, at du tilhører gruppen, der skulle være så uheldig at få et brud, vil du i gennemsnit kunne udskyde tidspunktet for et hoftebrud med knap tre år ved at anvende dette lægemiddel i et år.«

Forståelse af effektmål

Der foreligger en del studier, der tyder på, at beslutningstagere påvirkes af, hvilket effektmål der anvendes. Således er det vist, at såvel patienter, læger og beslutningstagere i højere grad vælger en given behandling, såfremt effekten udtrykkes som RRR frem for som ARR og NNT [5]. Da der ikke findes nogen guldstandard for, hvad den korrekte måde at udtrykke effekter på er, er det ikke muligt at sige, om effekten »overvurderes« ved RRR, eller om den undervurderes ved ARR og NNT. Effektmålene er sande hver for sig, de er blot som tidligere nævnt forskellige matematiske udtryk for de samme data. (Tabel 1, Figur 1).

Adskillige forfattere, f.eks. Sackett [9], der er fortalere for evidensbaseret medicin, har antydnet, at NNT er et særdeles velegnet effektmål. Dette kan undre, da der ikke er evidens for, at hverken patienter, læger eller andre beslutningstagere træffer bedre beslutninger ved at anvende NNT. Undersøgelser tyder derimod på, at NNT er et meget svært udtryk at forholde sig til for både læger og lægfolk [5].

Inden for osteoporoseintervention foreligger der os bekendt kun en undersøgelse, hvori det belyses, hvordan NNT og udskyldelse af hoftebrud forstås af lægfolk [6]. Undersøgel-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sen blev baseret på et repræsentativt udsnit på ca. 1.000 danskere. De adspurgte blev oplyst om osteoporose og muligheden for behandling med et lægemiddel, som reducerede risikoen for brud. Effekten af lægemidlet blev ved lodtrækning enten angivet som udskydelse af hoftebrud (en måned, seks måneder, et år eller fire år) eller som NNT=10, 50, 100 eller 400. Sluttelig blev de spurgt, om de ville tage lægemidlet. Undersøgelsen viste, at blandt lægfolk informeret om NNT-værdier på henholdsvis 10, 50, 100 eller 400 var andelen, der ønskede denne behandling henholdsvis 65%, 61%, 63% og 57%. Med en stigende værdi af NNT var der ikke nogen statistisk sammenhæng med faldende andel, der ønskede behandlingen ($\chi^2_{\text{trend}} = 0,75$, $p = 0,39$, DF (DF: *degrees of freedom*, på dansk frihedsgrader) = 1). Omtrent 50% af de adspurgte anførte, at de havde problemer med at forstå betydningen af NNT. Når behandlingseffekten blev formidlet i form af udskydelse af hoftebrud på henholdsvis en måned, seks måneder, 12 måneder, et år og fire år, var andelen, der ønskede behandlingen, 25%, 40%, 39% og 57%. Med stigende varighed af udskydelse af hoftebruddet var der en statistisk sammenhæng med en større andel der ønskede behandlingen ($\chi^2_{\text{trend}} = 20,09$, $p < 0,001$, DF = 1). Undersøgelsens resultater indikerer, at lægfolk er sensitive over for variation i størrelsen af udskydelse af brud, men ikke over for variation i NNT, og at de i mindre grad er villige til at tage et lægemiddel, såfremt effekten udtrykkes som udskydelse end hvis effekten udtrykkes som NNT. Og endelig indikerer undersøgelsens resultater, at en stor andel af de adspurgte havde vanskeligt ved at forstå NNT.

Samfundsøkonomiske vurderinger

Det er vigtigt at understrege, at ovenstående effektmål ikke giver noget svar på, om intervention mod osteoporose er samfundsøkonomisk forsvarligt. For at besvare den type af spørgsmål kræves såkaldte cost-benefit- (CBA), *cost-effectiveness*- (CEA) eller *cost-utility*-analyser (CUA), hvor man sammenligner effekt og omkostninger ved en intervention. I en CUA sammenlignes således livskvaliteten med omkostningerne. Såfremt livskvaliteten måles på samme måde i forskellige sygdomstilstande, bliver det herved muligt at sammenligne gevinsten i form af undgået tab af livskvalitet på tværs af forskellige sygdomstilstande. Vurdering af den eksisterende litteratur på dette felt [10] viser, at trods de relativt store interventionsomkostninger ved visse lægemidler opvejes de af, at der undgås dels betydelige økonomiske omkostninger ved brud, dels et stort livskvalitetstab som følge af brud. Ud fra samfundsøkonomiske betragtninger er interventioner mod osteoporose altså ikke specielt dyre sammenlignet med andre interventioner.

Konklusion

Ved interventioner mod osteoporose er der på nuværende tidspunkt ikke evidens for at udtale sig om, hvilket af effektmålene ARR, RRR eller NNT, der er bedst at anvende. Alle

disse effektmål skal bruges med omhu. Udskydelse af brud er et nyt koncept, som kræver yderligere undersøgelser for at fastlægge dets anvendelighed.

Korrespondance: *Palle Mark Christensen*, Klinisk Farmakologi, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C.
E-mail: pmchristensen@health.sdu.dk

Antaget: 15. december 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- 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.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Kristiansen IS, Christensen PM, Nexøe J. Vurdering af behandlingseffekt ved kroniske sygdomstilstande – er numbers needed to treat det bedste effektmål? *Rationel Farmakoterapi* 2003;1-4.
- Hilden J. Det ulyksalige NNT. *Ugeskr Læger* 2002;164:3976-7.
- Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D, Nexøe J et al. Number needed to treat: easily understood and intuitively meaningful? *Clin Epidemiol* 2002;55:888-92.
- Christensen PM, Brøsen K, Brixen K et al. A randomized trial of laypersons' perception of benefit of osteoporosis therapy: number needed to treat versus postponement of hip fracture. *Clin Ther* 2003;10:2575-85.
- 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 vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum* 1999;42:1246-54.
- Christensen PM, Brøsen K, Brixen K et al. Expressing effects of osteoporosis interventions in terms of postponing of fractures. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:629-33.
- Sackett DL, Strauss B, Richardson WS et al. Evidence-based medicine. How to practice and EMB. New York: Churchill Livingstone, 2002.
- Christensen PM, Brøsen K, Brixen KT et al. Farmakøkonomiske evalueringer af medicinsk behandling af osteoporose. *Ugeskr Læger* 2002;164:1339-45.