

Signe Skred:

Hva har hun å vinne ved forebyggende statinbehandling?



AV PEDER A. HALVORSEN OG IRENE HETLEVIK



Peder A. Halvorsen

Cand. med. 1995, Universitetet i Tromsø. Kommunelege i Alta 1997–2001. Fastlege for 750 pasienter ved Nordlys legesenter i Alta fra 2001. Spesialist allmennmedisin 2004. Ph.d.-student ved Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense fra juni 2005. Tilknyttet forskergruppen ved Nasjonalt Senter for Distriktsmedisin, Universitetet i Tromsø, fra 2006.



Irene Hetlevik

Førsteamanuensis i allmennmedisin ved NTNU og fastlege ved Ranheim legesenter.

Det kan vi ikke vite med sikkerhet. Signe Skred, 72 år, er risikant. Mange har tidligere stiftet bekjentskap med henne på Nidaroskongressen 2005 eller i Utposten (1). Hun har medikamentelt behandlet hypertensjon, diabetes, hyperlipidemi og tidligere beinbrudd. Signe Skred har også andre helseproblemer. Å gi risikohåndteringen passende tid og oppmerksomhet krever sin allmennlege. Hvis hun dør av kreft eller blir overkjørt av toget neste halvår har disse medikamentene og det de genererer av legearbeid tvilsom verdi. På den annen side er hun fortsatt hjertefrisk og har unngått nye brudd. Ville det vært slik uten noen år med forebyggende medikasjon? Det vet vi heller ikke, da dette alternativet ikke lenger er tilgjengelig for observasjon. Gjort er gjort og spist er spist. Forskning kan si oss en del om hvordan det går med pasienter som Signe Skred i sin alminnelighet med og uten medikamenter. Denne gruppebaserte kunnskapen har sine klare begrensninger, men det er nå den vi har. I denne artikkelen omtaler vi hvordan ulike risikotall kan forstås og hvordan pasienter som Signe Skred kan informeres. Statinbehandling er brukt som eksempel.

Hvordan kan vi tenke om risikanter som Signe Skred?

Da Signe Skred var 62 år fikk hun diagnosen diabetes type II. Hennes ubehandlede blodtrykk var 160/90 mmHg og fastende total kolesterol var 6.2 mmol/l. Hun sluttet å røyke ca ti år før og har ingen forekomst av koronarsykdom i nærmeste familie. Anvender vi fargekartet basert på den amerikanske Framinghamstudien (fig. 1a s. 12), finner vi at av 100 pasienter som har samme måleverdier som henne, vil

mellom 20 og 40 få iskemisk hjertesykdom i løpet av livet. Ti år. Om vi anvender risikokartet SCORE (fig. 1b s. 12), (2) som også inkluderer data fra nordiske epidemiologiske studier, finner vi at tre av disse 100 vil dø av hjerte- eller kar-sykdom i samme periode. Mao. vil 97 av «100 stk Signe Skred» nå 72 års alder, og 60–80 av dem har ikke fått iskemisk hjertesykdom.

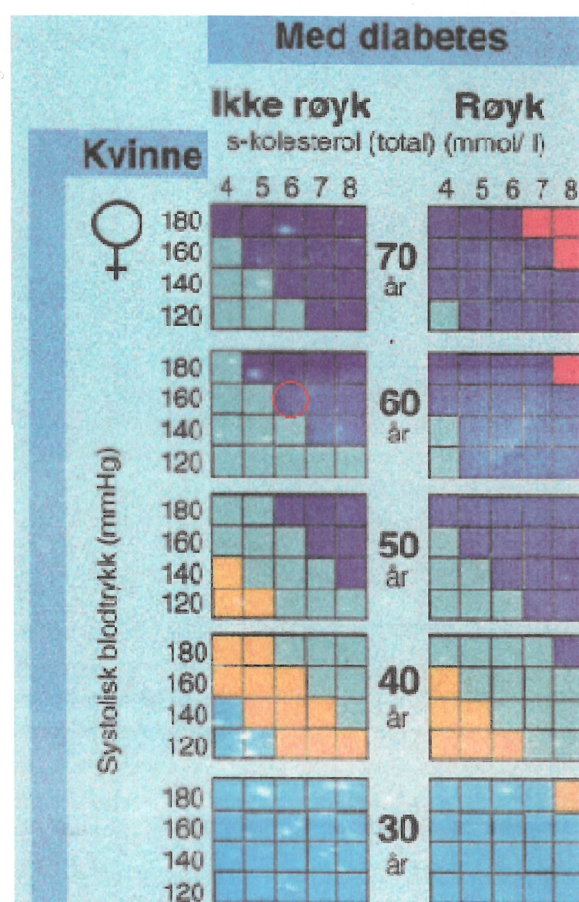
I figur 2 (s. 13) er Signe Skreds risikotall for iskemisk hjertesykdom framstilt i hypotetiske overlevelseskurver. Den nederste kurven viser et tenkt ti års forløp uten intervensjon, og andelen som da har fått iskemisk hjertesykdom er satt til 30 av 100, altså midt i intervallet fra fargekartet. Det tilsvarende at 70 av 100 vil være hjertefriske etter ti år. Den øverste kurven viser et tenkt ti års forløp hvis 100 risikanter som Signe Skred settes på et statin. Da kan vi i beste fall forvente at 80 av 100 fortsatt er hjertefriske. Den vertikale avstanden (differansen) mellom kurvene etter 10 år er tegnet inn med rødt. De mest anvendte mål på medikamenteffekt, relativ risikoreduksjon, absolutt risikoreduksjon og number needed to treat (NNT) er ulike matematiske uttrykk for denne avstanden (se fig. 2 s. 13).

Relativ risikoreduksjon (RRR) er nyttig for å vurdere spørsmål av typen «virker medikamentet?» eller «fjerner medikamentet en vesentlig andel av pasientenes risiko?» enten nå denne er stor eller liten. RRR angir risikoreduksjonen i prosent av Signe Skreds risiko for iskemisk hjertesykdom uten behandling, i dette tilfellet $(30-20)/30 = 33$ prosent. Det er ikke mange primærforebyggende legemidler som gir vesentlig høyere RRR enn dette. Et hederlig unntak er vaksi-

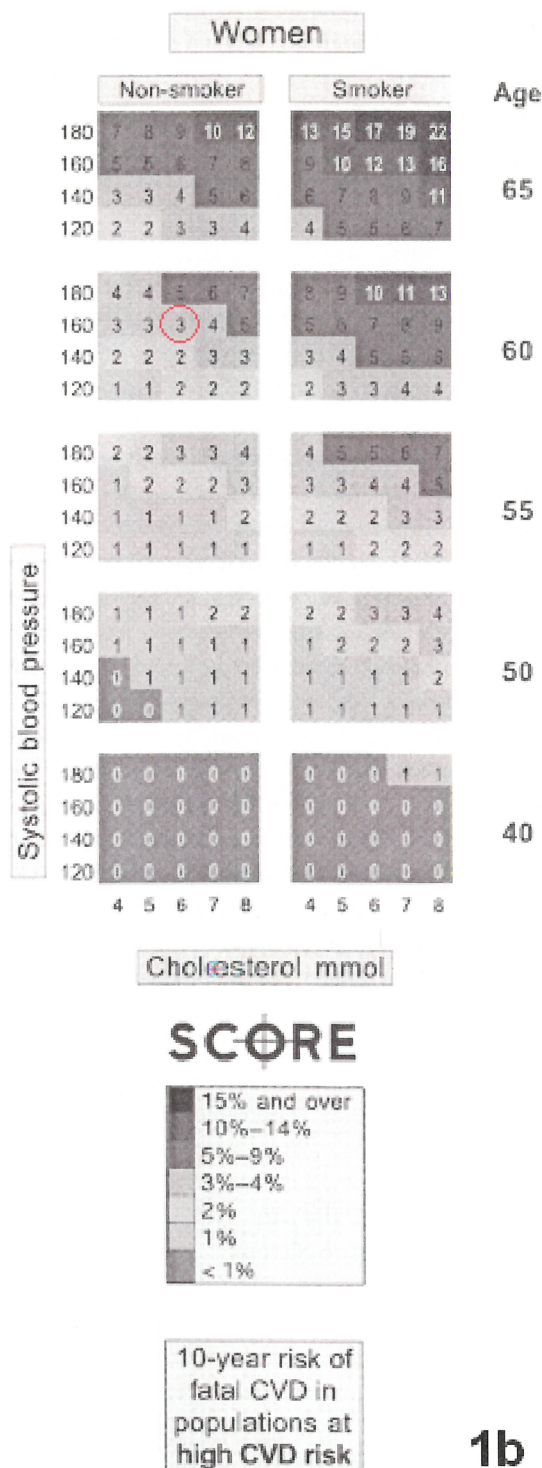
ner. Det ser ut til at statiner og mange typer antihypertensiva gir en noenlunde konstant relativ risikoreduksjon med tanke på hjerte- og karsykdom i størrelsesorden 15–35 prosent (3) uavhengig av hvor stor utgangsriskoen er. Dette kan brukes til å beregne *absolutt risikoreduksjon (ARR)* og *number needed to treat (NNT)* når man kjenner pasientens utgangsrisiko.

Absolutt risikoreduksjon er vesentlig for spørsmål av typen «er denne behandlingen verdt innsatsen?». I Signe Skreds tilfelle blir absolutt risikoreduksjon etter ti års statinbehandling (30 minus 20) av 100, dvs. ti prosent eller 0.1. *Number needed to treat* er simpelthen den inverse verdi av ARR, i dette tilfellet $1/0.1 = 10$. Litt forenklet kan man si at ARR måler antall forebyggede triumfer per 100 risikanter man behandler,

FIGUR 1. Riskovurdering ved primær forebygging av hjerte/karsykdom basert på Framinghamdata (1a) og europeiske/nordiske data (1b). 2 Signe Skreds 10 års risiko for hhv. iskemisk hjertesykdom og fatal hjerte/karsykdom er markert med rød sirkel.

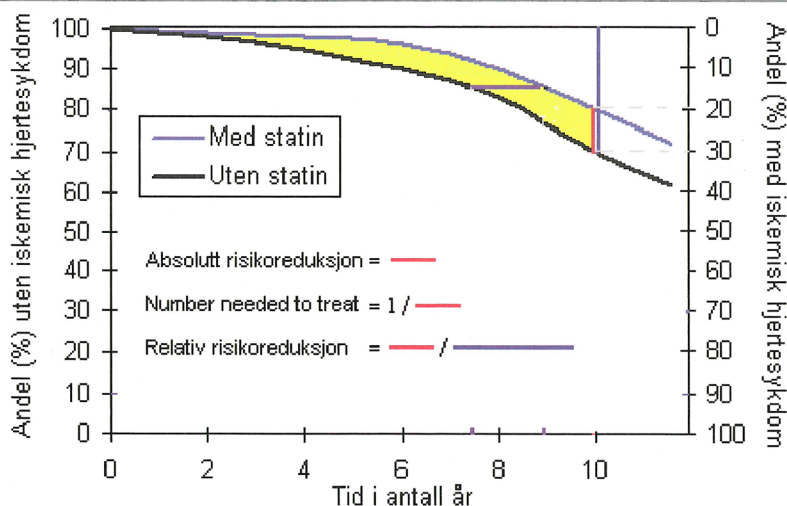


1a



1b

FIGUR 2. Overlevelseskurver som framstiller ulike aspekter av Signe Skreds risiko for iskemisk hjertesykdom med og uten statinbehandling. Rød vertikal linje: Differansen mellom to andeler med hjertesykdom på et bestemt tidspunkt. Denne kan uttrykkes som absolutt risikoreduksjon, relativ risikoreduksjon eller NNT. Lilla horisontal linje: Differanse mellom to tidspunkter for når en bestemt andel (15 prosent) av hhv. statinbehandlede og ubehandlede risikanter har fått hjertesykdom. Areal mellom kurvene (gult) uttrykker gjennomsnittlig økning i sykdomsfri overlevelse for alle som behandles.

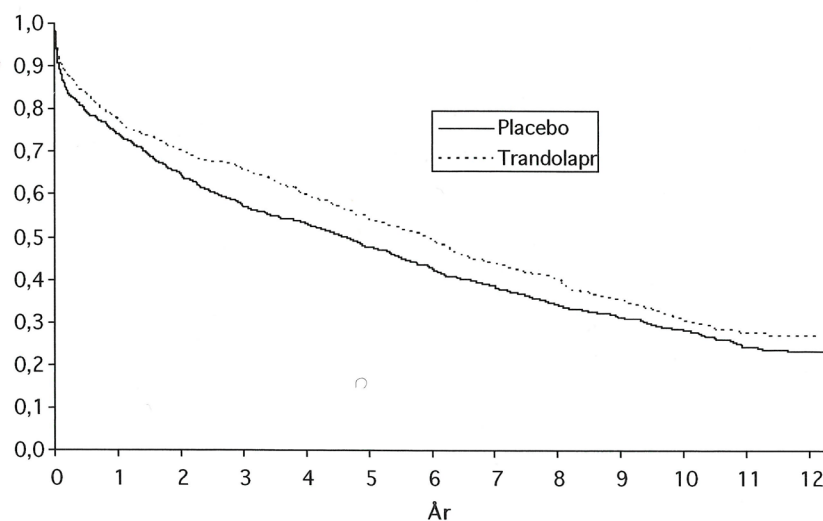


mens NNT måler antall risikanter man behandler per triumf. Når behandlingseffekten framstilles på denne måten, er det nærliggende å oppfatte forebyggelsen som et lotteri der noen få (én av ti?) vinner en stor premie (unngått iskemisk hjertesykdom) mens det store flertallet ikke har nytte av behandlingen. Dette er ikke nødvendigvis riktig, noe vi kommer tilbake til. En mer presis formulering av NNT i dette tilfellet er at «vi må i gjennomsnitt behandle ti risikanter som Signe Skred med et statin i ti år for å observere 1 tilfelle mindre av iskemisk hjertesykdom når de ti årene har gått». Av dette kan man ikke slutte seg til hvor mange som har nytte av behandlingen underveis i forløpet. Det vi imidlertid kan se av figur 2, er at 70 av 100 pasienter fortsatt er hjertefriske etter ti år. Dersom et medikament fjerner all risiko for iskemisk hjertesykdom, dvs. RRR på 100 prosent, kan dette i beste fall komme 30 av 100 risikanter til nytte etter ti års behandling. Absolutt risikoreduksjon kan altså maksimalt bli 30 prosent eller 0,3 og NNT kan ikke bli bedre enn 1/0,3, dvs. omtrent tre. I et tiårsperspektiv er det altså korrekt at flertallet ikke

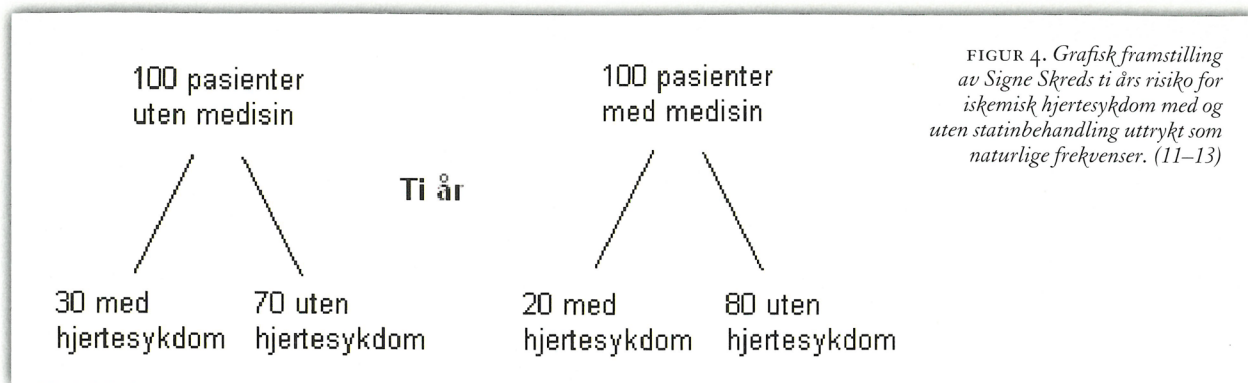
kan ha nytte av behandlingen. I et livstidsperspektiv kan det se noe annerledes ut.

Effektmål som ARR og NNT gir et slags «øyeblikksbilde» av effekten på det tidspunktet vi velger å måle (fig. 2 og 3). Den vertikale avstanden mellom kurvene varierer med tiden, og følgelig vil også ARR og NNT variere. I vårt tilfelle er effekten avlest etter ti år (fig. 2) basert på ekstrapolering av forskningsresultater. I praksis rapporteres disse effektmålene vanligvis ved avslutningen av kliniske studier. Observasjonstiden er da som regel kortere og NNT høyere.

Er NNT på ti bra eller dårlig? Det kommer an på så mangt, bl.a. hva behandlingen koster av tid og penger. En nylig publisert studie basert på mer enn 200 cost-effectiveness-analyser av høyst ulike intervensjoner konkluderte med at NNT fra fem og nedover er forbundet med betydelig helsegevinst, mens NNT over 15 tyder på forholdsvis beskjedne helsegevinster. (4)



FIGUR 3. Overlevelseskurver for pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon etter hjerteinfarkt med og uten hemmeren tranexolapril. Basert på data og gjengitt med tillatelse fra Pernille Buch og medarbeidere.



FIGUR 4. Grafisk framstilling av Signe Skreds ti års risiko for iskemisk hjertesykdom med og uten statinbehandling uttrykt som naturlige frekvenser. (11–13)

I figur 2 (s. 13) kan man i tillegg til RRR, ARR og NTT interessere seg for den *horisontale* avstanden mellom kurvene. Avstanden tegnet inn med lilla representerer hvor mye lenger tid det tar før 15 prosent av statinbehandlede risikanter har fått iskemisk hjertesykdom sammenlignet med 15 prosent av de ubehandlede, i dette tilfellet omtrent 1,5 år. Lignende effektmål har lang tradisjon i onkologien, og da oftest som økning i median overlevelse ved ulike typer kreftbehandling. Fra horisontale og vertikale avstander er det nærliggende å gå videre til *arealet* mellom kurvene, markert med gult i figuren. Intuitivt gir dette et mer fullstendig bilde av effekten. Det kan vises at arealet mellom kurvene i figur 2 representerer den *gjennomsnittlige utsettelse* av iskemisk hjertesykdom for alle som behandles med statin i ti år, mao. hvor mye lenger gjennomsnittlige pasienter som Signe Skred holder seg hjertefriske med et statin sammenlignet med ingen behandling. Konkrete tall for slike utsettelser innen kardiovaskulær profylakse er foreløpig lite tilgjengelige i litteraturen. Slike data framkommer gjennom *overlevelsesanalyser* og er lettest å gjennomføre for intervensjoner med forholdsvis kort tidshorison. Basert på tall fra 4S studien (5) kan det beregnes at fem års behandling med statiner hos pasienter med etablert koronarsykdom gir en gjennomsnittlig forlenget levetid på ca. tre måneder mens overlevelse uten hjerteinfarkt eller hjerneslag er beregnet til ca to måneder.

Når effekten av statiner presenteres som overlevelsesdata, får man et noe annet inntrykk av gevinsten enn vi fikk med NNT. Det dreier seg kanskje ikke om å forhindre iskemisk hjertesykdom hos noen få, men snarere å utsette tidspunktet for sykdomsdebut og dødsfall for mange av dem som behandles. Antar vi at hjerteinfarkt og hjerneslag er sluttresultat av en langsomt progredierende sykdomsprosess (aterosklerose), virker en «utsettelsesmodell» plausibel. Hvis hjerteinfarkt og hjerneslag kan sammenlignes med lynnedslag som rammer mer eller mindre tilfeldig, er lotterimodellen uttrykt ved NNT mer adekvat. Sannheten ligger kanskje et sted midt i mellom. To måneders utsettelse av hjerteinfarkt/hjerneslag etter fem års statinbehandling virker kanskje ikke spesielt imponerende, men da må vi korrigere for at dette er gjennomsnittstall for alle som behandles. Som vi så i figur 2, er flertallet (70 prosent) av risikantene fortsatt hjertefriske etter ti år uten behandling. Det gir liten mening å tilskrive den

fortsatt hjertefriske andelen en behandlingseffekt. Den sykdomsfrie levetidsgevinsten som arealet mellom kurvene representerer kan vi i stedet fordele på de 30 prosent som faktisk ville blitt syke uten behandling. Vi har ikke gjort slike beregninger for figur 2, men basert på 4S studien (5) kan det beregnes at fem års statinbehandling gir ca åtte måneders utsettelse av hjerteinfarkt og/eller hjerneslag hos en av fire som behandles, mens tre av fire ikke har hatt nytte av behandlingen *ennå* fordi de ville overlevd fem år uten hjerneslag eller hjerteinfarkt uansett. Figur 3 framstiller overlevelseskurver for pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon etter hjerteinfarkt med og uten ACE-hemmeren trandolapril. (6) Her er flertallet av ubehandlede pasienter døde etter 12 år. Det virker plausibelt at de fleste har effekt av ACE-hemmeren i form av moderat forlenget levetid (i tillegg til at behandlingen trolig også lindrer plagsomme symptomer). Her er det neppe snakk store levetidsgevinster for noen få. Hvis vi betrakter risikanter som Signe Skred i et livstidsperspektiv istedenfor et tiårsperspektiv, er det ikke utenkelig at overlevelseskurvene kan komme til å ligne mer på figur 3.

Hvordan kan vi informere risikanter som Signe Skred om behandlingseffekter?

Forskningsbasert kunnskap om dette er mer begrenset enn kunnskap om behandlingseffektene som sådan. Hensikten med god pasientinformasjon om medikamenteffekt er bl.a. å gi pasienten et bedre grunnlag for å medvirke ved beslutninger, i dette tilfellet for eller mot forebyggende medikasjon. Dette er komplekse beslutninger hvor langt flere premisser enn selve medikamenteffekten inngår. Det kan for eksempel dreie seg om bivirkninger, kostnader eller legens holdning for å nevne noe. Det vi har av empirisk kunnskap tyder på at folk flest har betydelige vansker med å forstå medikamenteffekter hva enten de uttrykkes som relativ risikoreduksjon, absolutt risikoreduksjon eller NNT (7). Dette gir seg utslag i at de langt på vei ser bort fra medikamenteffektens størrelse og legger hovedvekten på andre premisser. En spørreundersøkelse viste for eksempel at andelen av respondenter som ville takket ja til forebyggende medikasjon var praktisk talt upåvirket av størrelsen på NNT, mens kostnader og sykdommen som skulle forebygges (bl.a. hjerteinfarkt, hjerneslag eller lårhalsbrudd) var utslagsgivende. (8) En enkelt studie antyder at det forholder seg annerledes når behandlingseffekten uttrykkes som utsettelse av uøns-

skede hendelser; (9) andelen som ville takket ja til forebyggende medisin økte med varigheten av utsettelsen. Hvorvidt dette funnet er reproduserbart gjenstår å se, men hvis det holder, kan det få betydning for hva slags effektinformasjon leger bør etterspørre fra forebyggende medikamentstudier.

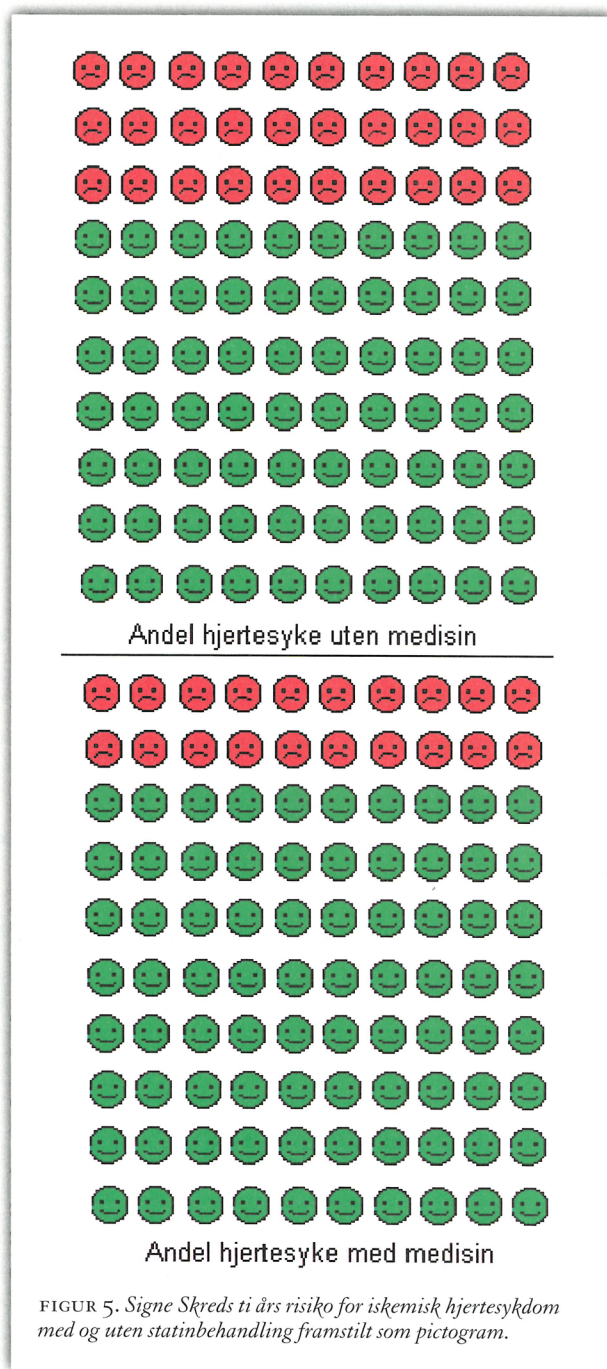
Forskning på hvordan folk flest (eller leger for den saks skyld) fatter beslutninger under usikkerhet har lengst tradisjon innen kognitiv psykologi. Fenomenet som er beskrevet ovenfor, at folk velger bort informasjon de ikke helt forstår og fatter beslutninger på annet grunnlag, er velkjent fra dette fagfeltet. Et annet viktig funn er at folks generelle tallforståelse er begrenset, selv i forholdsvis høyt utdannede grupper av befolkningen (10). Mange har vansker med å forstå sannsynligheter når de uttrykkes som prosenter. Hva betyr det for eksempel når meteorologen sier at sannsynligheten for regnvær i morgen er 30 prosent? Gigerenzer har vist at folk fortolker dette utsagnet på mange forskjellige måter; for eksempel at det vil regne 30 prosent av tiden eller at det vil regne i 30 prosent av det geografiske området som værmeldingen gjelder for (11). Tenk et øyeblikk over hvordan du selv tolker utsagnet «risikoen for seksuelle bivirkninger ved bruk av et SSRI preparat er 50 prosent». En psykiater oppdaget at pasientene oppfattet utsagnet slik at det ville bli problemer i sexlivet annen hver gang (12).

Det sentrale spørsmålet i eksemplene ovenfor er altså hva tallstørrelsene 30 prosent og 50 prosent refererer til. Gigerenzer og andre har vist at folks forståelse av sannsynligheter forbedres når man eksplisitt angir referanseklassen (11;13). I væreksempelet vil dette se slik ut: «30 av 100 ganger når de meteorologiske forhold er som nå vil det regne i morgen». I SSRI-eksempelet kan potensielle brukere informeres om at 50 av 100 pasienter som bruker medikamentet opplever seksuelle problemer i større eller mindre grad. Risiko eller sannsynlighet uttrykt på denne måten kalles naturlige frekvenser, (12;13) og er kanskje det risikoformatet som har best dokumentasjon på at folk flest forstår det sånn noenlunde. Professor Hanne Hollnagel i Danmark var tidlig ute med å anvende naturlige frekvenser i pasientinformasjon om kardiovaskulær risiko (14). Signe Skred ville fått omtrent følgende informasjon: «Hvis vi følger 100 pasienter som deg, dvs. diabetikere som ikke røyker, og har samme kolesterolverdi og blodtrykk som deg, i ti år, vil 30 pasienter få hjertesykdom, mens 70 fortsatt er hjertefriske. Jeg vet ikke hvilken gruppe du tilhører. Hvis 100 pasienter som deg bruker et statin i ti år, vil 20 pasienter få hjertesykdom mens 80 fortsatt holder seg hjertefriske. Igjen kan jeg ikke vite hvilken gruppe du vil tilhøre». Hanne Hollnagels metode kan forholdsvis enkelt innpasses i allmennpraksis ved bruk av risikokart eller kalkulator og kjennskap til ulike intervensjoners relative risikoreduksjoner. En skematisk framstilling av den samme informasjonen er vist i figur 4. Slike framstillinger kan lages

på få sekunder i konsultasjonen. En mer elegant framstillingsmetode som fortsatt er under utforskning er såkalte pictogrammer (fig. 5). Skal dette være brukbart i allmennpraksis, vil det kreve hensiktsmessig dataverktøy.

Avslutning

Dette var tallenes tale. Ønsker våre pasienter slik informasjon? Enkelte undersøkelser antyder det (15). I vår tid verdsettes prinsippene om pasientautonomi og «shared decision making» høyt. Begge deler forutsetter god pasientinformasjon. Imidlertid har vi, og flere med oss, (16) erfart at mange pasienter er minst like opptatt av *hva legen mener*. I en me-



FIGUR 5. Signe Skreds ti års risiko for iskemisk hjertesykdom med og uten statinbehandling framstilt som pictogram.

get leseverdig artikkel beskriver Richard Gwyn og medarbeidere en konsultasjon der lege og pasient snakker forbi hverandre fordi legen er opptatt av å informere mens pasienten er på jakt etter et klart råd: «Let's have your honest opinion now, doctor!» (17). Hva slags fundament bør legens meninger og råd i tilfelle hvile på?

Et annet vesentlig spørsmål er om risikodiagnostikk og behandling fortrenger andre viktige legeoppgaver; god risikohåndtering er tidkrevende. Signe Skred er ikke først og fremst risikant. Til daglig lider hun av kroniske smerter og andre ubestemte plager. Lidelsen har sine røtter i traumatiske krigsopplevelser. Blir det tilstrekkelig rom for disse problemstillingene i vår kliniske praksis? Har den enkelte allmennlege eventuelt handlingsrom til å gjøre sine egne prioriteringer? I kronikken «Eg ønskjer meg 1000 nye fastlegar til jul» går Steinar Hunskaar langt i å svare nei på dette spørsmålet. (18) Det er mulig at han har rett. Uansett blir diskusjonen om intervensjonsgrenser og behandlingsmål slik de nedfelles i ulike retningslinjer uhyre viktig. Allmennleger kan bidra til at disse spørsmålene belyses nedenfra.

Referanser

1. Hetlevik I. Signe Skred - prioritert opp eller ned? *Utposten* 2005;(7):15-23.
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11):987-1003.
3. van Buuren S, Boshuizen HC, Reijneveld SA. Toward Targeted Hypertension Screening Guidelines. *Med Decis Making* 2006; 26(2):145-153.
4. Chong CAKY, Tomlinson G, Chodirker L, Figdor N, Uster M, Naglie G et al. An unadjusted NNT was a moderately good predictor of health benefit. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59(3):224-233.
5. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J* 2001; 22(9):751-761.
6. Buch P, Rasmussen S, Abildstrom SZ, Kober L, Carlsen J, Torp-Pedersen C et al. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction: follow-up to 12 years. *Eur Heart J* 2005; 26(2):145-152.
7. Sheridan SL, Pignone MP, Lewis C.L. A Randomized Comparison of Patients' Understanding of Number Needed to Treat and Other Common Risk Reduction Formats. *J Gen Intern Med* 2003; 18:884-892.
8. Halvorsen PA, Kristiansen IS. Decisions on drug therapies by numbers needed to treat - A randomized trial. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165(10):1140-1146.
9. Christensen PM, Brosen K, Brixen K, Andersen M, Kristiansen IS. A Randomised Trial of Laypersons' Perception of the Benefit From Osteoporosis Therapy: Number Needed to Treat Versus Postponement of Hip Fracture. *Clin Ther* 2003; 25(10):2575-2585.
10. Sheridan SL, Pignone M. Numeracy and the medical student's ability to interpret data. *Eff Clin Pract* 2002; 5(1):35-40.
11. Gigerenzer G, Hertwig R, van den Broek E, Fasolo B, Katsikopoulos KV. «A 30% Chance of Rain Tomorrow»: How Does the Public Understand Probabilistic Weather forecasts? *Risk Analysis* 2005; 25(3):623-629.
12. Gigerenzer G. Reckoning with risk. Learning to live with uncertainty. Penguin books; 2003.
13. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741-4.
14. Hollnagel H. Explaining risk factors to patients during a general practice consultation. Conveying group-based epidemiological knowledge to individual patients. *Scand J Prim Health Care* 1999; 17(1):3-5.
15. Gurmankin AD, Baron J, Armstrong K. The Effect of Numerical Statements of Risk on Trust and Comfort with Hypothetical Physician Risk Communication. *Med Decis Making* 2004; 24(3):265-271.
16. Mazur DJ, Hickam DH, Mazur MD, Mazur MD. The role of doctor's opinion in shared decision making: what does shared decision making really mean when considering invasive medical procedures? 1. *Health Expectations* 2005; 8(2):97-102.
17. Gwyn R, Elwyn G, Edwards A, Mooney A. The problematic of decision-sharing: deconstructing 'cholesterol' in a clinical encounter. *Health Expectations* 2003; 6(3):242-254.
18. Hunskaar S. Eg ønskjer meg 1 000 nye fastlegar til jul. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125:3518.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: phalvor@online.no

NSAM

Norsk selskap for allmennmedisin

The Norwegian College of General Practitioners

Norsk Selskap for allmennmedisin – forfatterstipend for 2006

NSAMs forfatterstipend er opprettet for å støtte forfattere av allmennmedisinsk litteratur.

Stipendet er ment som en inspirasjon og anerkjennelse til forfattere med bokprosjekter som bidrar til fagets vekst.

Har du en bok «på hjertet» – eller du er kommet langt i prosessen - send inn en prosjektbeskrivelse vedlagt CV. Vurderingen gjøres av Publiseringsutvalget i NSAM.

Årets stipend er kr. 20 000, og tildelingen vil bli bekjentgjort under Primærmedisinsk uke 2006, onsdag den 25. oktober.

Søknaden skal stiles til Norsk Selskap for Allmennmedisin, Publiseringsutvalget ved Sverre Lundevall, Legenes Hus, Postboks 1152 Sentrum, 0107 OSLO sverre.lundevall@legeforeningen.no
Søknadsfrist: 20. september 2006