

Bayesiansk tenkemåte på vei inn i medisinsk statistikk?

Bakgrunn. I bayesiansk statistisk analyse drar man slutninger av en annen art enn ved tradisjonell frekventistisk bruk av statistikk. Vi ville vise nytten av denne tilnærmingen ved å angripe noen medisinske problemstillinger.

Materiale og metode. Vi tok utgangspunkt i Bayes' formel slik den benyttes for å anslå sannsynligheten for at en pasient er syk bedømt ut fra en prøve. Vi tok også for oss en fersk Cochrane-rapport vedrørende mammografi, som aksepterer to undersøkelser som gode og forkaster fem pga. manglende kvalitet. Til sammenlikning benyttet vi kliniske forsøk fra andre områder av medisinen som er blitt feiltolket ved at man kun har benyttet tradisjonell statistisk analyse.

Resultater. Vi fant at ved å ta i betraktning tidligere vurderinger vedrørende sannsynligheten for at rutinemessig mammografi vil nedsette dødeligheten av brystkreft, passet de nye dataene best med 5 % redusert dødelighet og 77 % sannsynlighet for en positiv effekt av screening.

Fortolkning. Bayesiansk statistikk er anvendelig for å ta avgjørelser på basis av observerte data ved at man også tar hensyn til allerede foreliggende kunnskap, mens p-verdien i tradisjonell, frekventistisk statistikk kun sier noe om hvor ofte vi vil konkludere med et falskt positivt resultat i det lange løp.

Å avsløre tidlige stadier av brystkreft ved hjelp av røntgenundersøkelse av utvalgte grupper kvinner fører ikke til nedsatt dødelighet av brystkreft i forhold til en kontrollgruppe som ikke er screenet (1). Når man mottar et slikt budskap, kan man spørre: Hva er sannsynligheten for at påstanden er korrekt? Sannsynlighetsteoretikeren Thomas Bayes (2) la på 1700-tallet det teoretiske grunnlaget for å svare på dette spørsmålet, men spørsmålet har intet enkelt svar.

Bakgrunn

For snart hundre år siden innførte statistikeren R.A. Fisher (3) begrepet p-verdi. P-verdien er sannsynligheten, beregnet før man

Ivar Aursnes

i.a.aurunes@ioks.uio.no
 Institutt for farmakoterapi
 Postboks 1065 Blindern

Bent Natvig

bent@math.uio.no
 Matematisk institutt
 Postboks 1053 Blindern
 Universitetet i Oslo
 0316 Oslo
 og
 Norsk Regnesentral

Ingunn Fride Tvette

ift@math.uio.no
 Norsk Regnesentral
 Postboks 114 Blindern
 0314 Oslo

Aursnes I, Natvig B, Tvette IF.

Bayesian thinking on its way into medical statistics?

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1369–72

Background. Bayesian statistical analysis is a paradigm quite different from traditional statistical inference. We wanted to show the usefulness of this approach for some medical problems.

Materials and methods. We started with Bayes' equation as it is used for estimating the probability of illness based on a specific laboratory test. We also looked into a recent Cochrane report on mammography that accepted two studies as valid and five others as biased. In comparison we used examples of clinical trials from other areas that have been misinterpreted by the use of a traditional statistical approach only.

Results. We found that by taking into account our prior beliefs about the likely effects on breast cancer mortality of routine radiological screening programmes, the new data fit well into an estimate of a 5 % mortality reduction with a 77 % chance that there is a positive effect of screening.

Interpretation. Bayesian statistics is helpful in making decisions on the basis of experimental evidence by taking into account our prior knowledge, whereas p-values in traditional statistics only give information on how often we will end up with a false positive conclusion in the long run.

☞ Se også side 1354

samler inn data fra en undersøkelse, for å få det faktisk observerte resultat eller noe mer ekstremt hvis nullhypotesen om f.eks. ingen reell effekt av en behandling er korrekt. Fisher mente ikke selv at dette skulle være svaret på spørsmålet i avsnittet ovenfor. Mange har

nok allikevel kastet seg over denne størrelsen, som riktignok kan beregnes presist, men som oftest dessverre ikke er det man er ute etter (4, 5). Vi skal belyse dette med et par eksempler fra farmakoterapien.

Kolesterolsenking og effekt på koronarsykdom

Både eksperimenter på dyr og epidemiologiske observasjoner gav i sin tid gode grunner til å tro at man kunne redusere forekomsten av koronarsykdom ved å senke kolesterolnivået i blodet. En tidlig klinisk undersøkelse gav imidlertid det resultatet at den totale dødelighet ikke ble påvirket i gunstig retning når man senker kolesterolnivået (6). Denne konklusjonen støttet seg på beregningen av en p-verdi og ble dermed trukket på feil grunnlag. P-verdien var 0,12 og effektens størrelse var 37 %. Vi vet nå at en reduksjon i denne størrelsesorden er oppnåelig ved hjelp av kolesterolsenking. Det som var feil den gangen, var fortolkningen av p-verdien. At forsøket burde vært planlagt med flere pasienter, noe som ville gitt lavere p-verdi ved samme effekt, er etter vår oppfatning en annen sak.

Deduktive slutninger

Utregning av p-verdier baserer seg på en type statistikk som vi nå kan omtale som tradisjonell og som i sitt vesen er deduktiv. Man tar da utgangspunkt i en hypotese, betegnet nullhypotesen, om at det for eksempel ikke foreligger noen reell effekt, bare en tilsynelatende effekt som skyldes tilfeldigheter. Deretter deduserer man sannsynligheten for i så fall å oppnå det observerte resultatet eller noe mer ekstremt. Fisher var fullstendig klar over at utregningen han foreslo hadde begrenset verdi, men han mente at dette var en av flere mulige beregninger man kunne foreta.

Dersom vi stadig undersøker nye forhold og bestemmer oss for å tro på resultater med p-verdier som er 0,05 eller mindre, vil vi i det lange løp konkludere med et galt (falskt positivt) resultat i 5 % av tilfellene. P-verdien sier derimot ikke noe om hvor hyppig vi konkluderer med et falskt negativt resultat i det lange løp. P-verdien sier som hovedregel heller ikke noe om sannsynligheten for at et enkelt observert resultat er korrekt positivt. Det er også en feilslutning å si at det er 95 % sannsynlig at resultatet er korrekt positivt. Med andre ord: P-verdien forteller oss bare

hvor ofte (frekvent) vi vil konkludere med et falskt positivt resultat «i det lange løp» dersom vi konsekvent aksepterte slike p-verdier som grunnlag for beslutninger. Denne type bruk av statistikk benevnes derfor ofte «frekventistisk».

Det fører for langt med en uttømmende diskusjon om konfidensintervaller. Hovedbudskapet er at det fra disse kun kan trekkes slutninger på linje med dem man trekker på grunnlag av p-verdier.

Induktive slutninger

Nøkkelsspørsmålet i innledningen må derimot etter vår oppfatning besvares ved induksjon. Man går her motsatt vei i forhold til deduksjon. Man tar utgangspunkt i de data som foreligger og beregner så sannsynligheten for at nullhypotesen ikke er korrekt, det vil si for at den effekten du observerer er reell. Hvordan denne sannsynligheten beregnes ble klarlagt av Thomas Bayes. Den induktive slutningen er direkte og etter vår oppfatning klart å foretrekke fremfor den indirekte deduktive slutningen. En interessant parallell kan observeres i den kliniske hverdagen. Man kan tenke på en bestemt diagnose og dedusere hvilke symptomer dette ville medføre hos en pasient. Alternativt, og etter manges mening bedre, er å ta utgangspunkt i pasientens symptomer og ut fra dem trekke slutninger om hvilken diagnose som er mest sannsynlig. Dette siste er en induktiv metode.

Oppdatering med ny viten

Hvordan foretar man induktive slutninger? Bayes skrev en formel for hvordan det skal gjøres. Dette er behandlet utførlig i en artikkel i Utposten for en tid siden (7).

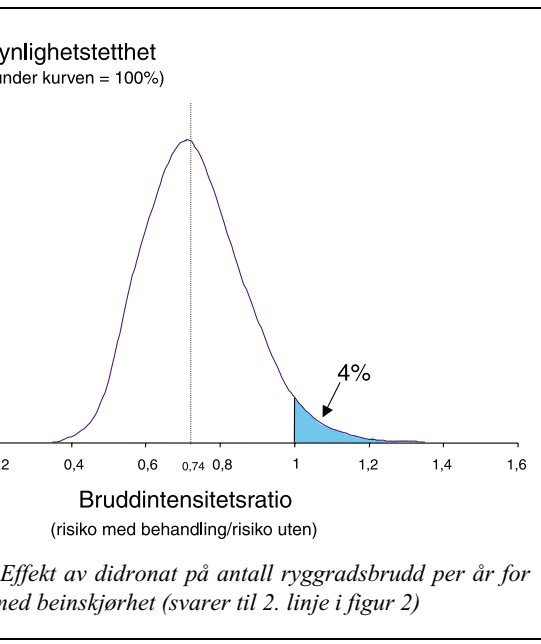
La oss her gi en kortfattet fremstilling. Betrakt en bestemt sykdom. Innfør følgende notasjon:

- S = {Pasienten er syk}
- F = {Pasienten er frisk}
- + = {Testen (for eksempel en blodanalyse) gir positivt utslag}

Vi ønsker å beregne den betingede sannsynligheten, $P(S|+)$, for at en pasient er syk (S), gitt at testen har gitt positivt utslag (+). Bayes' formel gir dette som

$$P(S|+) = \frac{P(+|S)P(S)}{P(+|S)P(S) + P(+|F)P(F)}$$

Anta at vi ut fra generell norsk helsestatistikk vet at 2% av befolkningen lider av sykdommen, mens da 98% er friske. Dette gir $P(S) = 0,02$ og $P(F) = 0,98$, som betegnes som apriorifordelingen. Anta videre at man på basis av et større datamateriale har følgende kunnskap om testens egenskaper: I 90% av tilfellene gir testen korrekt positivt utslag når den anvendes på en syk pasient. Tilsvarende gir testen feilaktig positivt utslag i 10% av tilfellene når den anvendes på en frisk pasient. Dette betyr at $P(+|S) = 0,90$ og $P(+|F) = 0,10$. Disse gir sannsynligheten for positivt utslag som funksjon av S og F og betegnes rimelighets (likelihood)-funksjonen. Setter vi disse numeriske verdiene inn i Bayes' formel, finner vi aposteriorisannsynligheten $P(S|+) = 0,16$. Vi ser at vår opprinnelige sannsynlighet for at pasienten er syk, som var lik 0,02, er oppdatert til 0,16 på bakgrunn av informasjonen om at testen gav positivt utslag.



Figur 1 Effekt av didronat på antall ryggradsbrudd per år for kvinner med beinskjørhet (svarer til 2. linje i figur 2)

Ved å bytte om S og F i Bayes' formel finner vi $P(F|+)$, som også er lik $1 - P(S|+)$. Kombinerer vi Bayes' formel for $P(S|+)$ og $P(F|+)$, finner vi Bayes' formel på odds form

$$\frac{P(S|+)}{P(F|+)} = \frac{P(+|S)}{P(+|F)} \times \frac{P(S)}{P(F)}$$

Her er $P(S)/P(F) = 1/49$ oddsden for å være syk i befolkningen som helhet. Denne multipliseres med den såkalte Bayes-faktoren, som er forholdet mellom sannsynlighetene for at testen gir positivt utslag gitt at pasienten er henholdsvis syk og frisk. Dette gir oddsden for å være syk, gitt at testen gav positivt utslag, $P(S|+)/P(F|+) = 9/49$. Siden $P(F|+) = 1 - P(S|+)$, finner vi ved å løse denne ligningen at $P(S|+) = 9/58 = 0,16$. Dette er nettopp det vi fant ved direkte bruk av Bayes' formel.

Vi kan i tillegg utføre en uavhengig test med en annen metode, her med for eksempel en Bayes-faktor lik 7. Med nok et positivt utslag som resultat, og ved igjen å bruke Bayes' formel på odds form, får vi:

$$\frac{P(S|+,+)}{P(F|+,+)} = 7 \times \frac{P(S|+)}{P(F|+)} = 7 \times 9/49 = 9/7$$

Siden $P(F|+,+) = 1 - P(S|+,+)$, finner vi ved å løse ligningen over at $P(S|+,+) = 9/16 = 0,56$.

På bakgrunn av to uavhengige tester med positivt utslag, er det nå klart mest sannsynlig at pasienten er syk.

Bayesiansk statistikk

Statistiske slutninger som bygger på dette prinsippet kalles bayesianske. I eksemplet over regnet vi bare på sannsynligheten for ett enkelt utfall, at pasienten er syk. I bayesiansk statistikk gjør man tilsvarende regnestykker med sannsynlighetsfordelinger. Disse prosedyrene er avhengig av sterke regnemaskiner og nødvendiggjør også simuleringer. Den tekniske siden ved denne statistikken er blitt uproblematisk i de senere år etter at gode datamaskiner er blitt allemannseie. Rutinene er ennå ikke lagt inn i vanlige statistikkpakker, men det finnes et spesiallaget program som er gratis (8).

Osteoporose som eksempel

På et tidspunkt forelå det indikasjoner på at bifosfonater styrker skjelettet. Man hadde fra før et teoretisk grunnlag for hvordan mineraliseringen av beinvev ble påvirket. Rotteforsøk viste økt bruddstyrke, og forsøk på mennesker påviste økt beintetthet. Didronat ble så testet ut på et pasientmateriale. Resultatet var som følger: Harris og medarbeidere (9) observerte at i løpet av 604 pasientår skjedde det 52 brudd i en behandlingsgruppe med didronat, mens det i en kontrollgruppe med 607 pasientår inntrådte 71 brudd.

- La λ_1 = bruddintensiteten, dvs. antall brudd per år, for en pasient som får placebo
- λ_2 = bruddintensiteten for en pasient som får didronat
- $\beta = \lambda_2/\lambda_1 =$ bruddintensitetsratio

Vi antar at totalt antall brudd i kontrollgruppen er poissonfordelt med total intensitet $607 \cdot 3 \lambda_1$, mens totalt antall brudd i behandlingsgruppen er poissonfordelt med total intensitet $604 \cdot 3 \lambda_2$.

Figur 1 viser den beregnede usikkerheten for bruddintensitetsratio knyttet til dette materialet. Usikkerheten er gitt ved en sannsynlighetsfordeling. (Mer presist er dette en sannsynlighetstetthet der arealet under kurven er lik 1. Denne tettheten kan oppfattes som en standardisert rimelighetsfunksjon.) Vi ser at tettheten er størst svarende til 26% bedring av hyppigheten av vertebralfrakturer hos en pasientgruppe som fikk didronat sammenliknet med en kontrollgruppe. Dette tallet (26%) er et punkttestimat på bedringen og svarer omtrent til det vi ville vente ut fra tidligere informasjon. Vi ser imidlertid at det skraverte området til høyre på figuren utgjør 4% av arealet under kurven, mens 96% av arealet under kurven ligger til venstre for tallet 1. Dette betyr at sannsynligheten for at bruddintensitetsratioen er mindre enn 1 og

dermed at didronat hjelper, blir 96%. P-verdien ble beregnet til 8%. Den amerikanske legemiddelkontrollen feiltolket dette og aksepterte ikke didronat ved osteoporose. Nå har vi imidlertid akkurat lært at en p-verdi ikke sier noe om hvorvidt en observasjon (26% reduksjon) er sann eller ikke, og vi vil derfor være åpne for å trekke en annen konklusjon.

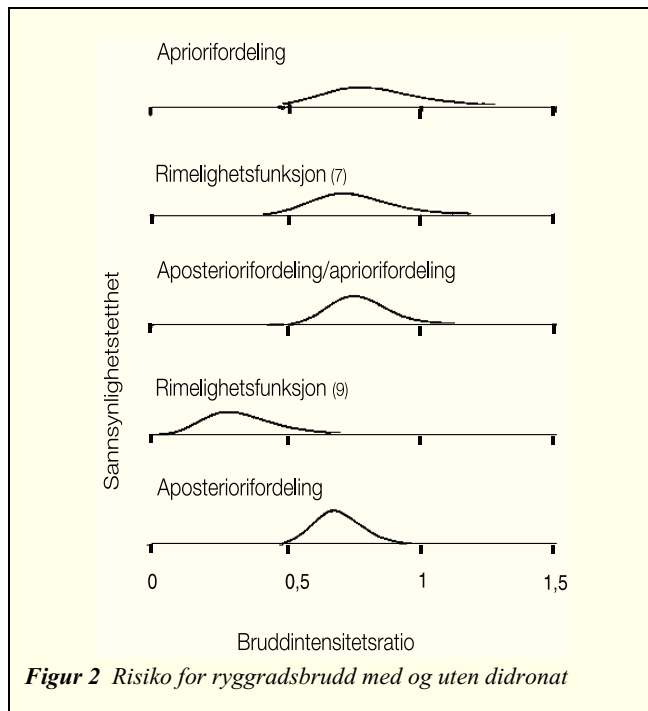
Full bayesiansk analyse

Dette er utført i figur 2. Vår opprinnelige innsikt er tatt inn i regnestykket i form av en apriorifordeling. Vi antar at vår forutgående «tro» svarer til at vi hadde gjort en undersøkelse der to pasientgrupper, hver på 150 pasientår, gav henholdsvis 48 og 60 brudd med og uten didronat. Alternative apriorifordelinger er benyttet i den tekniske beskrivelse av de utførte prosedyrene som ligger til grunn for figur 2, og som finnes i en nettversjon av denne artikkelen (10). Denne apriorifordelingen blir så kombinert med rimelighetsfunksjonen knyttet til materialet i Harris og medarbeidere (9) fra figur 1 (gjengitt i andre linje i figur 2). Dette gir en aposteriorifordeling i tredje linje. Vi ser at denne virker ganske overbevisende med hensyn til en positiv effekt. Lar vi så denne aposteriorifordelingen være apriorifordeling og legger til ytterligere en undersøkelse, Storm og medarbeidere (11), blir vi helt overbevist. Arealet til høyre for 1 er nå blitt mindre enn 0,002 og punktestimatet er 0,70, svarende til 30% bedring.

Måten dette ble gjort på, følger samme prinsipp som i regnestykket med den mulige syke pasient ovenfor, men da vi ikke bare har diskrete, men kontinuerlige sannsynlighetsanslag, blir det hele mer komplisert. På hvert punkt på x-aksen er de korresponderende to y-verdiene multiplisert med hverandre, hvoretter man har dividert med summen (integralet) av alle produktene, slik at arealet under tethetskurven ble lik 1.

For og imot mammografi

Kløften i diskusjonen vedrørende konsekvensene av mammografiundersøkelsene dreier seg om synet på undersøkelsenes kvalitet. Resultatene fra to av undersøkelsene (12, 13) atskiller seg så fundamentalt fra de øvrige fem (14–18) at mange statistikere ikke kan tenke seg å slå resultatene sammen. Det er bare de to førstnevnte undersøkelsene som påstås å inneha den nødvendige kvaliteten. Vårt poeng her er at selv om man aksepterer

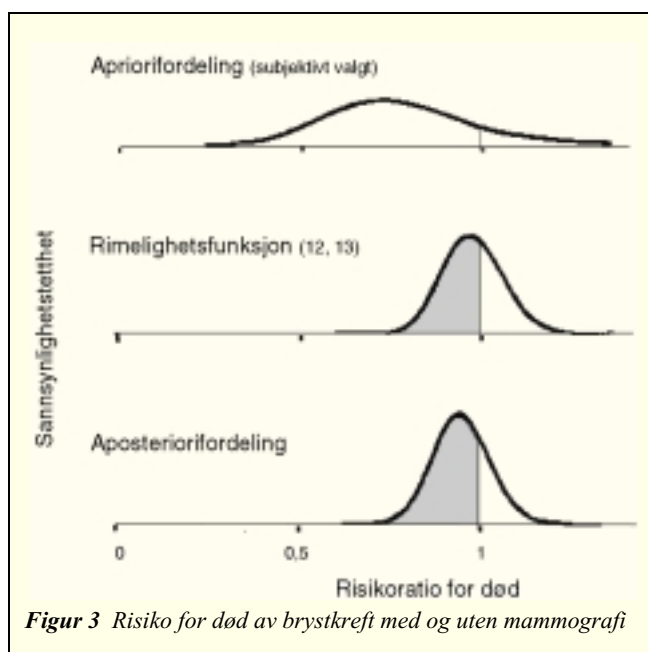


Figur 2 Risiko for ryggradsbrudd med og uten didronat

dette synspunktet, må man også akseptere at det er sannsynlig ut fra biologisk tenkning at systematisk mammografi vil nedsette dødeligheten av brystkreft, i hvert fall noe.

Vi bør derfor ikke fordype oss i størrelsen på p-verdien når vi har slått sammen de to beste undersøkelsene, men trekke slutninger først når man har inkludert alle forhold som kan belyse spørsmålet. Det vi har muligheten til å gjøre, er å legge inn forskjellige subjektivt valgte apriorifordelinger, for dermed å finne frem til hvilken grad av effekt man kan regne som sannsynlig under de rådende forhold for oppfølging av pasienter med positive mammografifunn.

Dette har vi gitt et eksempel på i figur 3. (Alternative apriorifordelinger er også her



Figur 3 Risiko for død av brystkreft med og uten mammografi

tatt inn i nettversjonen (10).) Vi kommer til at det skal en ganske sterk apriorifordeling til før konklusjonen basert på to av undersøkelsene (12, 13) om at mammografi ikke fører til nedsatt dødelighet av brystkreft overhodet røkkes. Dersom vi tenker oss at vår overbevisning om effekt svarer til at vi har funnet henholdsvis 30 og 40 døde i et materiale på 10 000 pasienter i behandlings- og kontrollgruppen (fig 3, øverste linje), blir vårt punktestimat 5% mortalitetsreduksjon (fig 3, nederste linje).

Sannsynligheten for at resultatet er riktig kan leses direkte av kurven (fig 3, nederste linje). Den midterste linjen gjenspeiler de observerte data. Eksempelvis er sannsynligheten for at effekten er positiv (reduert dødelighet) lik flateinnholdet under kurven til venstre for 1,0, dvs. 77%.

Diskusjon

Mange vil reagere på denne bruken av subjektive sannsynligheter. Vi mener at vi må være villige til å benytte tidligere informasjon om hva som er mest sannsynlig. Det vi ser, er jo at forskningsresultater blir fortolket forskjellig av personer med forskjellig ståsted. Bayesianerne (statistikere som arbeider innenfor det bayesianske paradigme) fremholder at det er fornuftig å sette tall på denne forskjellen i bakgrunnsvurdering. I det foreliggende problemet har vi nå regnet oss frem til at eksempelvis en forestilling om at man kan oppnå 30–40% reduksjon i dødeligheten, slik det antydes i de fem undersøkelsene av lavere kvalitet, ikke kan forsvares.

Noen vil kunne tenke seg å legge inn en enda sterkere apriorifordeling enn den vi har brukt i eksemplet ovenfor. Dette kan begrunnes ut fra en tankegang om at noe sant må det være i fem undersøkelser, selv om hver av dem bærer med seg kriterier på dårlig teknisk kvalitet.

Ytterligere grunn til å legge inn en sterkere apriorifordeling kan man finne i en epidemiologisk rapport fra Sverige. Mortaliteten av brystkreft gikk virkelig ned da man innførte screening i to fylker (19). Dermed blir 77% utregnet ovenfor en minimumsgrense som uttrykk for vår overbevisning om at screening reduserer dødeligheten av brystkreft. Miettinen og medarbeidere (20) har nylig reanalysert dataene fra en av undersøkelsene (12) og funnet et tilsvarende resultat som oss, altså en beskjeden, men sikker dødelighetsreducerende effekt.

Hovedregelen er at for å kunne trekke den konklusjonen at resultatene fra en enkelt undersøkelse er korrekt positive, bør de sammenholdes med det vi visste om forholdet fra tidligere. Dersom vi overhodet ikke har noen mening om og heller ikke tidligere data vedrørende et forhold vi undersøker, gjør vi ingen stor feil om vi feilaktig fortolker en p-verdi induktivt. Saken er imidlertid at vi sjelden står på bar bakke. Hvorfor skulle vi ellers foreta undersøkelsen? En annen situasjon der vi godt kan konkludere induktivt, er når p-verdien er svært lav. Da er det oftest likegyldig hva vi trodde på forhånd.

Konklusjon

Tradisjonell statistikk vil også i fremtiden være viktig, men brukerne må beflitte seg på ikke uten videre å foreta induktive slutninger. Tradisjonell statistikk gir imidlertid omtrent samme konklusjon som den bayesianske dersom fortolkeren ikke har forhåndsinformasjon eller dersom p-verdien er svært lav.

Hovedbudskapet fra «bayesianerne» er at dersom man ønsker å gjøre en induktiv slutning etter å ha gjort en observasjon, må man ta hensyn til alt man visste før man gjorde observasjonen. Man kan alternativt velge å nøye seg med å beregne p-verdien ut fra tradisjonell, såkalt frekventistisk analyse. Resultatet av denne vil i så fall kunne fortelle oss hvor ofte vi vil konkludere med et falskt positivt resultat i det lange løp.

Det er eksempler på at riktig konklusjon er blitt utsatt flere år fordi man etter vår oppfatning har lagt for stor vekt på p-verdier.

Bayesiansk statistikk kan med fordel benyttes ved metaanalyser (21).

En bayesiansk tilnærming til spørsmålet om nytten av mammografiscreening gir holdpunkter for at screeningprogrammet bør følges opp som opprinnelig planlagt.

Litteratur

- Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2001.
- Bayes T. An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Trans Roy Soc* 1763; 53: 317–418. Gjengitt i *Biometrika* 1958; 45: 293–315.
- Fisher RA. Statistical methods for research workers. New York: Hafner, 1958.
- Sterne JA, Smith GD. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; 322: 226–31.
- Taube A, Malmquist J. Räkna med vad du tror, Bayes – inte P-värdet – mäter tiltron. *Läkartidningen* 2001; 98: 3208–11.
- Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients – effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5–14.
- Natvig B. Hvordan tenkte Thomas Bayes? *Utposten* 1997; 26: 348–54.
- WinBUGS www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/welcome.shtml (13.3.2002).
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P et al. Four-year study

of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557–67.

- www.farmakoterapi.uio.no/ia/figurer.pdf (13.3.2002).
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265–71.
- Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297: 943–8.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 37–41.
- Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80: 1125–32.
- Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39–49 years at randomization. *Cancer* 1997; 80: 2091–9.
- Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903–8.
- Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, Duffy SW, Smart CR, Gad A et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995; 75: 2507–17.
- Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Follow up after 11 years – update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 263–70.
- Tabar L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA. Beyond Randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001; 91: 1724–31.
- Miettinen OS, Henschke CI, Pasmantier MW, Smith JP, Libby DM, Yankelevitz DF. Mammography screening: no reliable supporting evidence? *Lancet* 2002; 359: 404–6.
- Aurnes I, Storvik G, Gåsemyr J, Natvig B. A Bayesian analysis of bisphosphonate effects and cost-effectiveness in post-menopausal osteoporosis. *Pharmacoepid Drug Safety* 2000; 9: 501–9.

Bokomtaler

- 1364** Statens institutt for folkehelse
Smittevernhandbok for kommunehelsetjenesten 2002–2003
- 1364** Heier MS
Nevrofysiologiske undersøkelser av barn
- 1396** Cordain L
The paleo diet
- 1396** Frantzen E
Metadonmakt

C Tevinter®, "Solvay Pharma AS"

A02
Angiotensin II-reseptorantagonist. ATC-nt: C09C

Tabletter: 400 mg og 600 mg: Hver tablett inneholder: Eprosartanmesylat tilsv. eprosartan 400 mg, resp. 600 mg, laktosemonohydrat 45,3 mg, hjelpestoffer.

Egenskaper: Klassifisering: Angiotensin II-reseptor (type AT1)-antagonist.

Virkningsmekanisme: Bindes selektivt til AT1-reseptorer. Blokkerer alle effekter av angiotensin II mediert via AT1-reseptorer uavhengig av kilde og syntesevei for angiotensin II. Absorpsjon: Biologisk tilgjengelighet er ca. 13 % pga. begrenset oral absorpsjon. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 1–2 timer etter en oral dose, tatt førende.

Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dose fra 100 mg til 200 mg, men proporsjonaliteten avtar for 400 mg og 600 mg. Proteinbinding: Ca. 98 %. Halveringstid: Vanligvis 5–9 timer. Utskillelse: 90 % utskilt i galle og 7 % i urin. Av det som skilles ut i urin er 20 % som acylglucuronid, mens resten er utskilt som eprosartan.

Indikasjoner: Hypertensjon.

Kontraindikasjoner: Alvorlig redusert leverfunksjon.

Kjent overfølsomhet for noen av innholdstoffene.

Graviditet. Anneting.

Bivirkninger: Angioødem er rapportert i svært sjeldne tilfeller. Laboratorieverdier:

Forøydde kaliumkonsentrasjoner i serum er blitt observert hos 0,9 % av pasientene. Det har i sjeldne tilfeller vært rapportert om reduksjon av hemoglobin og forøydde nivåer av BUN (blod urea nitrogen).

Forsiktighetsregler: Pasienter med nyrefunksjon som er avhengig av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (f.eks. pasienter med alvorlig hjertesvikt, bilateral nyrearteriestenose, eller nyrearteriestenose hos pasienter som har bane en nyre) har utviklet oliguri og/eller progress anoreksi, og i sjeldne tilfeller akutt nyresvikt under pågående behandling med ACE-hemmere. Ettersom en har begrenset erfaring med behandling av pasienter med alvorlig hjertesvikt eller nyrearteriestenose, kan det ikke utelukkes at trykkløsheten kan forverres med eprosartan pga. hemning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Ved alvorlig natrium- og/eller væskerangel. F.eks. hos pasienter på strengt saltfattig kost eller som behandles med høye doser diuretika, kan symptomer som hypotensjon forekomme etter behandlingsstart med eprosartan. Natrium- og/eller væskerangel bør korrigeres før behandlingsstart, f.eks. ved å redusere diuretikadosen.

Det er begrenset erfaring med bruk av eprosartan hos pasienter med redusert leverfunksjon. Disse pasientene bør helst ikke behandles med eprosartan. Ved forsiktighet til pasienter med kreatininclearance <30 ml/minutt og til pasienter i dialyse. Det er begrenset erfaring med bruk av eprosartan ved kronisk hjertesvikt. Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med eprosartan.

600 mg. Tablett 600 mg bør brukes med forsiktighet til pasienter med aorta- og mitralklaffesvikt eller kardiomyopati. Ingen erfaring med bruk til pasienter med unilateralt/bilateral nyrearteriestenose eller nyretransplanterte pasienter.

Graviditet/Anneting: Se Kontraindikasjoner. Overgang i placentar: Legemidler som virker direkte på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan gi skadelige effekter på fosteret og forårsake neonatal morbiditet og mortalitet dersom de brukes under graviditetens 2. og 3. trimester. Preparatet skal ikke brukes under graviditet. Ved graviditet må eprosartan seponeres så snart som mulig. Overgang i morsmelk: Ukjent. Hos rotter er det påvist eprosartan i morsmelk. Pga. de potensielle negative effektene på barnet skal eprosartan ikke gis til ammende kvinner.

Interaksjoner: Samtidig bruk med kaliumsparende diuretika, kaliumtilfødd eller salinnatninger som inneholder kalium, kan føre til hypokaliemi. Forsiktighet bør utvises og nøye kontroll av kaliumnivået anbefales. Toksisitet og reversibel økning i serumkonsentrasjon av litium er rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere. Ved slik behandling anbefales hyppig kontroll av litiumkonsentrasjonen i serum.

Dosering: Anbefalt dose eprosartan er 600 mg 1 gang daglig. Dosen kan ved behov økes til 800 mg 1 gang daglig. Maks. blodtrykk senkende effekt kan forventes etter 2–3 ukers behandling. Eprosartan kan tas uavhengig av måltid. Om ikke tilfredsstillende blodtrykkseffekt oppnås, kan en legge til andre blodtrykk senkende midler, f.eks. tiazid-diuretika eller kaliumantagonister. Pga. manglende erfaring skal eprosartan ikke gis til barn.

Overdosering/forgiftning: Erfaring med overdosering mangler. Eprosartan 1200 mg tatt som engangsdose er blitt godt tolerert. Symptomer: Sannsynligvis hypotensjon. Behandling: Densons symptomatisk hypotensjon forekommer må støtterapi initieres.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved varelagerstemperatur < 25°C.

Referanser: 1. Segal R. *Blood Pressure* 1999;8:114–121
2. Stander J et al. *Arch Intern Med* 1993; 153:598–615
3. Cus PF et al. *Exp Toxic Pathol* 1996; 48 (suppl II): 75–82
4. Argiriazou L et al. *Curr Med Res Opin* 1999; 15:1:9–14

Pakninger og priser: 400 mg: Eposac 56 stk. kr 308,80, 600 mg Eposac 28 stk. kr 235,50, 98 stk. kr 718,50

T:12

 SOLVAY PHARMA