

BIJLAGE BIJ A1731

GEDETAILEERDE BESCHRIJVING VAN DE ONDERZOEKSMETHODE

Samenvatting

Het gebruikte model is gebaseerd op voorspelling van zowel de botmineraaldichtheid (BMD) als de absolute fractuurkans met behulp van het FRAX-algoritme (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

Met de FRAX kan per patiënt de absolute 10-jaar fractuurkans berekend worden voor zowel een risicoprofiel met BMD-uitslag als een risicoprofiel zonder BMD-uitslag. In ons model maakten wij gebruik van het feit dat de BMD normaal verdeeld is en een bekende standaarddeviatie heeft. Door voor elk risicoprofiel elke mogelijke BMD in te vullen, is een vergelijking op te stellen met één onbekende, namelijk het gemiddelde van de normale verdeling van de BMD.

Met de kansverdeling van de BMD voor elk risicoprofiel en de bekende 10-jaarsfractuurkans bij elke BMD kunnen per richtlijn de volgende 4 kansen berekend worden:

- de kans om zowel behandelindicatie te hebben als een fractuur te krijgen
- de kans om een behandelindicatie te hebben maar geen fractuur te krijgen
- de kans om geen behandelindicatie te hebben en toch een fractuur te krijgen en
- de kans om geen behandelindicatie te hebben en geen fractuur te krijgen.

Door voor de verschillende richtlijnen het totaal van de bovenstaande kansen van alle risicoprofielen van de steekproef bij elkaar op te tellen kunnen de testeigenschappen van de verschillende richtlijnen bepaald worden. Per procedure werd de positief- en negatiefvoorspellende waarde bepaald. 'Number needed to treat' (NNT) en 'number needed to scan' (NNS) voor het voorkómen van één fractuur werden berekend onder de aanname dat met therapie een relatieve factuurreductie van 35% wordt bereikt.

Berekening van de kansverdeling van de BMD per FRAX-risicoprofiel

De kansverdeling van de BMD op basis van de FRAX-uitslag is niet op te vragen op de website en moet worden berekend met behulp van een vergelijking. Wij maakten gebruik van het feit dat de BMD normaal verdeeld is met een bekende standaarddeviatie. Voor het model werd de aanname gedaan dat de standaarddeviatie van de BMD voor elk risicoprofiel gelijk is aan de algemene referentiewaarde ($1 \text{ SD} = 0,12 \text{ g/cm}^2$) die bij botdichtheidsmeting gebruikt wordt (NHANES III).¹

In de eerste plaats werd voor een risicoprofiel de 10-jaarsfractuurkans berekend op basis van het FRAX-algoritme zonder botdensitometrie. Vervolgens werd de 10-jaarsfractuurkans berekend op basis van het algoritme mét botdensitometrie, waarbij alle mogelijke waarden voor de BMD werden ingevuld. Daarbij werden alle BMD-waarden voor een T-score van $-6,0 \text{ SD}$ tot $+3,0 \text{ SD}$ ingevuld met stapjes van $0,1 \text{ SD}$. De grootte van de stapjes was gebaseerd op de minimale waarde die in het algoritme tot verandering van de fractuurkans kon leiden. Met behulp van een zelfgeschreven programma werden deze verzoeken geautomatiseerd op de FRAX-internetsite ingevuld (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>).

Voor elk risicoprofiel werden 91 regels aangemaakt in het softwareprogramma Excel, waarin het absolute 10-jaars-fractuurrisico voor elke BMD werd weergegeven.

Voor elke BMD werd een normale verdeling berekend van de kans op elke BMD van het betreffende risicoprofiel. Voor de gevonden normale verdelingen werd berekend wat de absolute fractuurkans zou zijn als dit de daadwerkelijke kansverdeling van de BMD zou zijn. Dit gebeurde door in elke normale verdeling de som te nemen van de kans op elke BMD maal de bijbehorende fractuurkans.

Tot slot werd gezocht bij welke normale verdeling bij dit risicoprofiel de totale fractuurkans identiek was aan de fractuurkans van het FRAX-algoritme zonder BMD. Dit om de gemiddelde BMD van die verdeling op het spoor te komen.

Wiskundig kan de bovenstaande berekening beschreven worden als

$$P(\text{fractuur}) = \sum P(\text{fractuur} | \text{BMD}) \times P(\text{BMD})$$

waarbij $P(\text{fractuur})$ de 10-jaarskans is op een fractuur bij gebruik van het algoritme zonder BMD en $\sum P(\text{fractuur}|BMD) \times P(BMD)$ de som is van het product van de kans op elke BMD maal de 10-jaarsfractuurkans bij de betreffende BMD bij gebruik van het algoritme mét BMD.

Omdat het mogelijk is dat de gevonden kansverdeling aan de rand van het bereik zou liggen, werd een controle uitgevoerd op compleetheid. Er werd gesteld dat bij elke verdeling van elk risicoprofiel, ten minste 99,5% van de kansen binnen de verdeling zou moeten liggen. Indien dit niet het geval is, werd voor het betreffende profiel het bereik uitgebreid, zodat tenminste 99,5% volledigheid gehaald werd.

Afkappunten en fractuurkansen

Met de berekende kansverdeling voor een risicoprofiel, kan voor een gekozen BMD als afkappunt voor behandeling berekend worden hoe groot de kans is, dat iemand met dit profiel een BMD onder het afkappunt heeft. Om dit te bereiken, werden in de normale verdeling de kansen op elke BMD per zijde van het afkappunt opgeteld. Door aan beide zijden van een afkappunt de som te nemen van kansen op elke BMD maal de bijbehorende fractuurkans, kon per profiel worden berekend hoe groot de kans is op een fractuur als er sprake is van een BMD onder het afkappunt en hoe groot de kans is op een fractuur bij een waarde boven het afkappunt. Verdere bewerking van het risicoprofiel met bovengenoemde kansen vond plaats met het softwareprogramma SPSS. Door het bestand te splitsen in wel of geen indicatie voor botdensitometrie konden per profiel de volgende vier kansen berekend worden:

- de kans om zowel behandelindicatie te hebben als een fractuur te krijgen
- de kans om een behandelindicatie te hebben maar geen fractuur te krijgen
- de kans om geen behandelindicatie te hebben en toch een fractuur te krijgen en
- de kans om geen behandelindicatie te hebben en geen fractuur te krijgen.

Hierbij bestaan de laatste twee kansen uit twee delen, namelijk de kans geen indicatie te hebben voor botdensitometrie en de kans wel een indicatie te hebben, maar zonder afwijkende uitslag.

Onderzoekseindpunten

Als eindpunten werden het 'number needed to treat' (NNT) en het 'number needed to scan' (NNS) voor het voorkomen van één fractuur berekend. Voor het bepalen van deze waarden was een schatting van de fracturreductie door behandeling nodig. In de huidige studie hebben we verondersteld dat door behandeling een relatieve reductie van de fractuurkans van 35% plaatsvindt.

Er werden per richtlijn vierveldentabellen (tabel 1) vervaardigd, waarin de kans op wel of geen fractuur werd uitgezet tegen de kans op behandeling. Voor behandeling moesten twee testen positief zijn, er moest zijn voldaan aan de criteria van de richtlijn er moest sprake zijn van een BMD onder het afkappunt. Bij de groep zonder behandeling bestaat de kansen zoals eerder genoemd uit twee delen, namelijk de kans geen indicatie te hebben voor botdensitometrie en de kans wel een indicatie te hebben, maar geen BMD boven het afkappunt te hebben. In elk vak van de vierveldentabel werd de som genomen van kansen van alle profielen. De bewerking werd per leeftijdscategorie gedaan per 5 jaar en per 15 jaar.

Met de tabel kan de positief-voorspellende waarde, $A/(A+B)$, en de negatief-voorspellende waarde, $D/(C+D)$, van een opsporingsprocedure berekend worden.

Met de aanname van 35% relatieve reductie op het 10-jaarsfractuurrisico kan het $NNT = (A+B)/A \times 0,35$, en het $NNS = (A+B+C+D)/A \times 0,35$ berekend worden.

Literatuur

- 1 Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res. 1997;12:1761-8.

Tabel Vierveldentabel met kansen

	fractuur+	fractuur-
therapie+	A	B
therapie-	C	D

therapie+: voldoet aan criteria voor botdensitometrie en heeft een BMD onder de afkapwaarde

therapie- : voldoet niet aan criteria voor botdensitometrie en/of heeft een BMD boven de afkapwaarde

A: kans op een behandelindicatie en een fractuur

B: kans een behandelindicatie, maar geen fractuur

C: kans op geen behandelindicatie, maar wel een fractuur, opgebouwd uit C1 en C2

C1: geen indicatie voor botdensitometrie

C2: indicatie voor botdensitometrie en BMD boven de afkapwaarde

D: kans op geen behandelindicatie en geen fractuur, opgebouwd uit D1 en D2

D1: geen indicatie voor botdensitometrie

D2: indicatie voor botdensitometrie en BMD boven afkapwaarde