

Eksperimentelle undersøgelser

Svend Juul

1

Observerende undersøgelser:

- Studier af forekomst (incidens, prævalens).
- Studier af sammenhænge eller kontraster "i naturen".

Eksperiment, forsøg:

- Studiet af reaktionen på en styret eksponering. Det drejer sig typisk om en behandlingsform.

Det ideale spørgsmål:

Hvordan var det gået den eksponerede person uden eksponering – eller med en anden eksponering (*kontrafaktisk* tankegang).

2

Crossover forsøget:

Sammenligning af behandling A og B:

Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tid 1	A	B	B	A	B	A	A	A	B
Tid 2	B	A	A	B	A	B	B	B	A

Forudsætninger:

- at tilstanden uden intervention er nogenlunde stabil
- at behandlingernes virkning er forbigående
- at rækkefølgen (AB, BA) er uden betydning

Crossover-forsøget er det, der nærmest svarer til en *kontrafaktisk* tankegang: Personen er sin egen kontrol.

3

Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW.

Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double blind placebo controlled crossover trial. BMJ 2004; 329: 253-8.

24 patienter med multipel sklerose, og belastet af "central pain".

Behandling: Oral dronabinol max 10 mg/dag eller placebo. 3 ugers behandling, 3 ugers udvaskning, 3 ugers behandling. Randomisering til D-P eller P-D.

4

Udfald: Smerteintensitet målt på en skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (værst mulige smerte).

Analyse: Forskellen hos den enkelte i smertescore med og uden aktiv behandling:

Differens: 2.5 points (0.5-4.5).

5

Hvis crossover-forsøgets forudsætninger ikke er til stede, må man sammenligne *forskellige* personer:

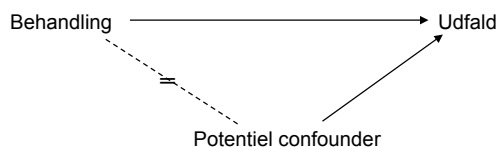
Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Behandling	A	B	B	A	B	A	A	A	B

A- og B-gruppen skal være "ens", bortset fra behandlingen. Derfor *randomisering*.

6

Formål med randomisering:

- Etablering af sammenlignelige grupper. Behandlingen skal være den eneste forskel.
- Undgå confounding – kendte og ukendte faktorer.



7

MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 23-33.

Hypotese: Antioxydante vitaminer (C, E, β -karoten) reducerer risikoen for vaskulær sygdom og cancer.

Studiepopulation: 20.536; 40-80 år; UK; med koronarsygdom, hyperlipæmi eller diabetes.

Design: Randomisering til vitaminer eller placebo.

Studieperiode: Inklusion 1994-1997. Follow-up slut 2001. Follow-up tid 4-7 år (gns. 5,3 år).

8

Udfald:

- Total dødelighed
- Død af kardiovaskulær sygdom, cancer
- "Major vascular events"

Compliance: Efter 1 år 89%; efter 5 år 77%,

9

Outcome	Begivenheder	IRR (95% CI)
Total dødelighed	1446; 1389	1,04 (0,97; 1,12)
Kardiovaskulær død	878; 840	1,05 (0,95; 1,15)
Anden død	586; 549	1,04 (0,92; 1,17)
Major vascular events	2306; 2312	1,00 (0,94; 1,06)
Cancertilfælde	800; 817	0,98 (0,89; 1,08)

Konklusion:

Evidence against major benefit or harm.

10

Blinding

- Af forsøgspersoner:
 - Viden (tro) om behandling kunne have sundhedseffekter (placebo-virkning)
 - Viden (tro) kunne påvirke rapportering (informations-bias)
- Af bedømmere:
 - Ønsketænkning (tro) kunne påvirke vurderinger

11

Placebo (at behage)

- Tro på en behandlingseffekt kan måske have egentlige sundhedseffekter.
- Tro på en behandlingseffekt kan påvirke oplevelsen af symptomer – og rapporteringen.
- Placebo bruges undertiden – bevidst eller ubevidst – i behandlingsøjemed.
- Det bruges bevidst af mange alternative behandlere.
- Det er et problem ved studiet af specifik behandlingseffekt (confounding).
- Problemet er nok størst ved selvrapporteret helbred.

12

Regression mod gennemsnittet

Hvis:

- Sygdomsintensiteten varierer, og
- patienter inkluderes når de har det dårligst,

så vil

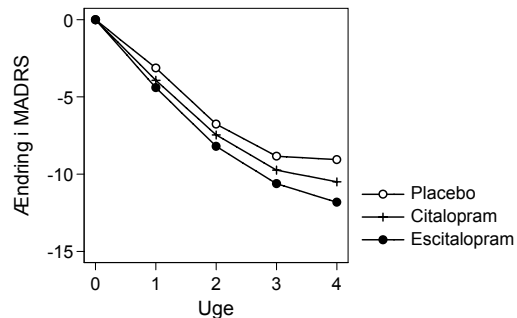
- patienterne ved næste undersøgelse have det bedre end da de blev inkluderet (i gennemsnit)

selv om

- behandlingen er virningsløs.

Derfor: kontrolgruppe.

13



14

Hvad skal behandlingen sammenlignes med?

Hvis der allerede findes en anerkendt behandling:
Er den nye behandling bedre end den gamle?

Hvis der ikke findes en anerkendt behandling:
Er den nye behandling bedre end ingen behandling?

15

Formål med en "placebo" kontrolgruppe

- At adskille specifik (farmakologisk) effekt fra uspecifikke effekter (f.eks. omsorg).
- At adskille biologisk effekt fra psykologisk effekt.
- At adskille effekten fra regression mod midten.

16

Analyse: Intention to treat

Studiegrupperne som defineret ved randomiseringen fastholdes uanset compliance.

Ved analyse efter faktisk ekponering (behandling) fås samme confounding-problem som ved observerende undersøgelser.

Dårlig compliance: Udifferentieret misklassifikation af eksponering → undervurdering af effekt.

17

Randomiseret til:

Vitaminer		Placebo	
Tager vitaminer		Tager ikke vitaminer	
		Tager vitaminer	
Tager ikke vitaminer			

18

Holmberg L et al.

A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.
New Engl J Med 2002; 347: 781-9.

Baggrund: Prostatacancer's forløb varierer uforudsigeligt.
Usikkerhed om nytten af radikal prostatektomi – en operation med belastende konsekvenser.

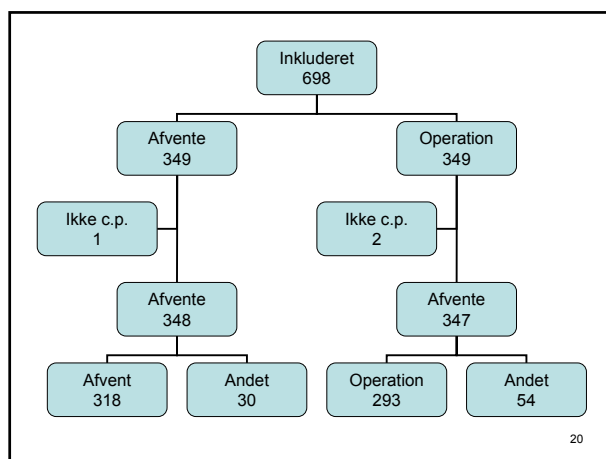
Studiepopulation: 698 tilfælde af nydiagnosticeret prostatacancer. Skandinavisk multi-center undersøgelse.

Design: RCT. Randomisering til radikal prostatektomi eller "watchful waiting".

Studieperiode: Inklusion 1989-1999. Follow-up slut 2000.
Follow-up tid 1-11 år.

Udfald: Totaldødelighed. Dødelighed af prostatacancer, recidiv, metastaser.

19



20

Analyse:

Intention to treat bevarer randomiseringsgevinsten. Men non-compliance fortynder den observerede effekt.

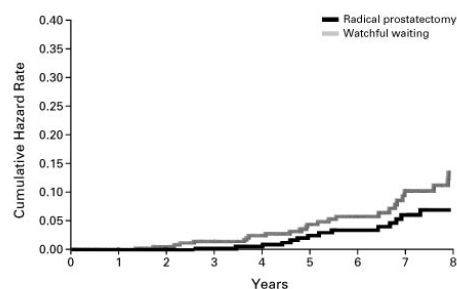
	Operation (347)		Afvente (348)		RR (95% CI)
	Antal	KMP _{8 år}	Antal	KMP _{8 år}	
Alle dødsfald	53	22,0%	62	28,3%	0,8 (0,6; 1,2)
p.c. dødsfald	16	7,1%	31	13,6%	0,5 (0,3; 0,9)

Konklusion:

Signifikant nedsat specifik dødelighed, men totaldødeligheden er ikke sikkert nedsat.

21

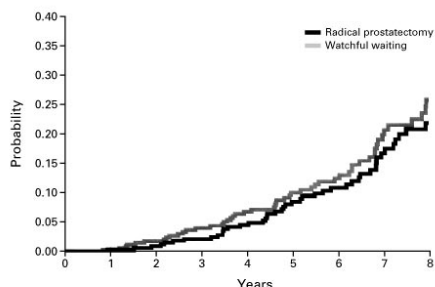
Dødelighed af prostatacancer:



No. at Risk:

	347	343	339	308	281	233	185	134	89
Radical prostatectomy	347	343	339	308	281	233	185	134	89
Watchful waiting	348	346	337	302	275	231	185	121	82

Samlet dødelighed:



No. at Risk:

	347	343	339	308	281	233	185	134	89
Radical prostatectomy	347	343	339	308	281	233	185	134	89
Watchful waiting	348	346	337	302	275	231	185	121	82

23

Differensmål fortæller andet end ratio-mål:

	Operation	Afvente	RD _{8 år}	NNT
	KMP _{8 år}	KMP _{8 år}		
Alle dødsfald	22,0%	28,3%	-6,3% (-12; 0,2)	16
p.c. dødsfald	7,1%	13,6%	-6,6% (-11; -2,1)	15 (9; 48)

Overvejelser:

- Operationsfølgerne er alvorlige. Er det gevinsten værd? Der skal opereres 15 (9-48) for at undgå ét cancerdødsfald i løbet af 8 år.
- Er der øget dødelighed af andre årsager?

24

Steineck G et al.
Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting.
N Engl J Med 2002; 347: 790-6

De 376 svenske deltagere, som var under 75 og i live 3-4 år efter randomiseringen, blev bedt om interview.
Deltagelse af 326 (85% hhv. 88%).

	Operation (166)	Afvente (160)	RR (95% CI)
Erekttil dysfunktion	80%	45%	1,8 (1,5; 2,2)
Samleje < 1/md.	80%	59%	1,4 (1,2; 1,6)
Ked af sex-problemer	56%	40%	1,4 (1,1; 1,8)
Urine: obstruction	32%	38%	0,8 (0,6; 1,1)
Urine: leakage	49%	21%	2,3 (1,6; 3,2)
Low quality of life	40%	45%	0,9 (0,2; 1,2)

25

Konklusion:

Current evidence indicates that the strategy of early radical prostatectomy, as compared with watchful waiting:

- has little or no effect on overall survival,
- decreases the risk of death from prostate cancer by 6 % within 8 years,
- increases the risk of sexual dysfunction,
- on average entails no loss of well-being or subjective quality of life.

26

Lægemiddelforsøg

Fase 1 og 2: Forstudier inden en egentlig vurdering (toxicitet, dosering)

Fase 3: Randomiserede forsøg (efficacy)

Fase 4: Post-marketing surveillance.
Bivirkningsmonitorering.

For lægemidler er der strenge krav til dokumentation af sikkerhed og virkning. For andre behandlingsteknologier – f.eks. kirurgiske – er det meget mindre konsekvent.

27

Eksternt validitetsproblem:

Fase 3 forsøg gennemføres ofte ved specialafdelinger på karakteristiske, velundersøgte patienter.

Efter lancering udvides anvendelsen ofte til bredere patientgrupper – og industrien gør sit til det.

For hvilke patienter er erfaringen fra fase 3 forsøget gyldige?

28

Etiske retningslinjer

Behandlingsforsøg skal godkendes af en videnskabsetisk komité, som vurderer:

- Forsøgets potentielle nytte
- Risiko og belastning af forsøgspersoner
- Kvaliteten af patientinformationen
- Informeret samtykke

29