

# Eksperimentelle undersøgelser

Poul Thorsen

## **Observationelle studier:**

Studier af forekomst (incidens, prævalens)

Studier af sammenhænge eller kontraster "i naturen"

## **Eksperiment, forsøg:**

Studiet af reaktionen på en styret eksponering

## **Det ideelle spørgsmål:**

Hvordan var det gået den eksponerede person uden eksponering – eller med en anden eksponering?

(*counterfactual* tankegang)

## Crossover forsøget:

Sammenligning af behandling A og B

Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tid 1	A	B	B	A	B	A	A	A	B	B	A	B
Tid 2	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	B	A

## Forudsætninger:

at tilstanden uden intervention er stabil

at behandlingernes virkning er forbigående

at rækkefølgen (AB, BA) er uden betydning

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

Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Behandling	A	B	B	A	B	A	A	A	B	B	A	B

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

A- og B-gruppen må ikke afvige systematisk fra hinanden mht. andet end behandlingen. Derfor **randomisering**.

## Formål med randomisering:

Etablering af sammenlignelige grupper

Undgå confounding – kendte og ukendte faktorer

In the absence of differences in effect, the outcomes in the compared populations could be expected to be identical.

# Randomisering:

Hvordan randomiseres?

Blok-randomisering

(MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 23-33)

**Hypotese:** Antioxydante vitaminer (C, E,  $\beta$ -karoten) reducerer risikoen for vaskulær sygdom og cancer.

**Studiepopulation:** 20.536 40-80 år, UK, med coronarsygdom eller diabetes.

**Design:** Randomisering til vitaminer eller placebo.

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

## Udfald:

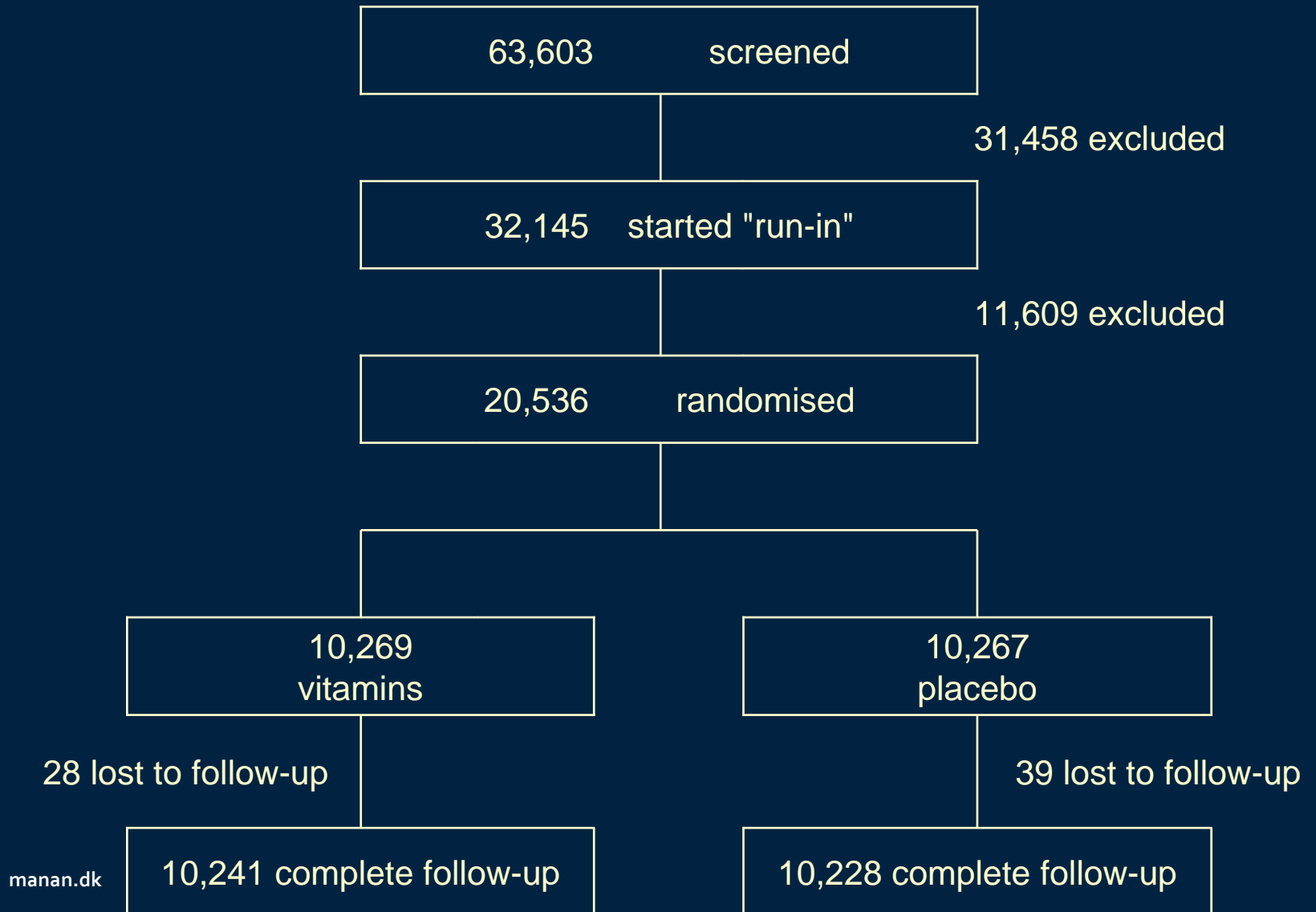
Total dødelighed

Død af kardiovaskulær sygdom, cancer

"Major vascular events"

## Compliance:

Efter 1 år 89%, efter 5 år 77%.



<b>Outcome</b>	<b>Begivenheder</b>	<b>IRR (95% CI)</b>
Total dødelighed	1446; 1389	1,04 (0,97; 1,12)
Kardiovaskulær død	878; 840	1,05 (0,95; 1,15)
Anden død	568; 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

# 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

# Blinding

Hvor blind kan man være?

Enkelt

Dobbelt

Tre- dobbelt

## Placebo (jeg behager)

- Viden (tro) om en behandlings effekt kan have sundhedseffekter – og effekt på oplevelse og rapportering.
- 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-problem)
- Problemet er størst ved selvrapporeret helbred.

# Regression mod gennemsnittet

**Hvis:**

sygdomsintensiteten varierer, og patienter inkluderes, når de har det dårligt,

**så vil:**

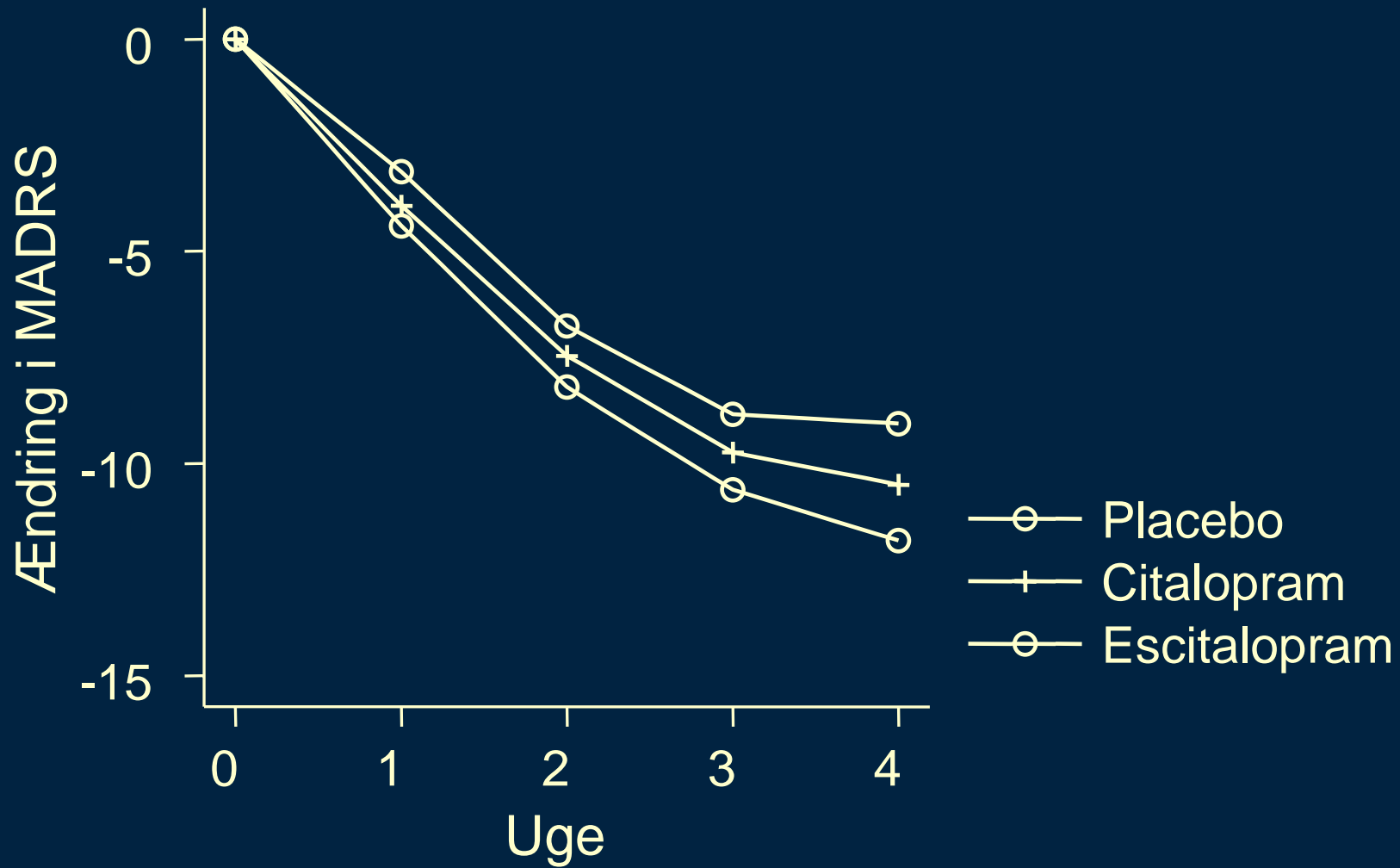
patienterne ved en efterundersøgelse have det bedre end da de blev inkluderet,

**selv om:**

behandlingen er virkningsløs

**Derfor:**

kontrolgruppe.



## 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?

## Formål med en 'placebo' kontrolgruppe:

at adskille specifik (farmakologisk) effekt fra uspecifik effekt (f.eks. omsorg)

at adskille biologisk effekt fra psykologisk effekt

## Analyse: Intention-to-treat

Studiegrupperne som defineret ved randomiseringen fastholdes uanset compliance.

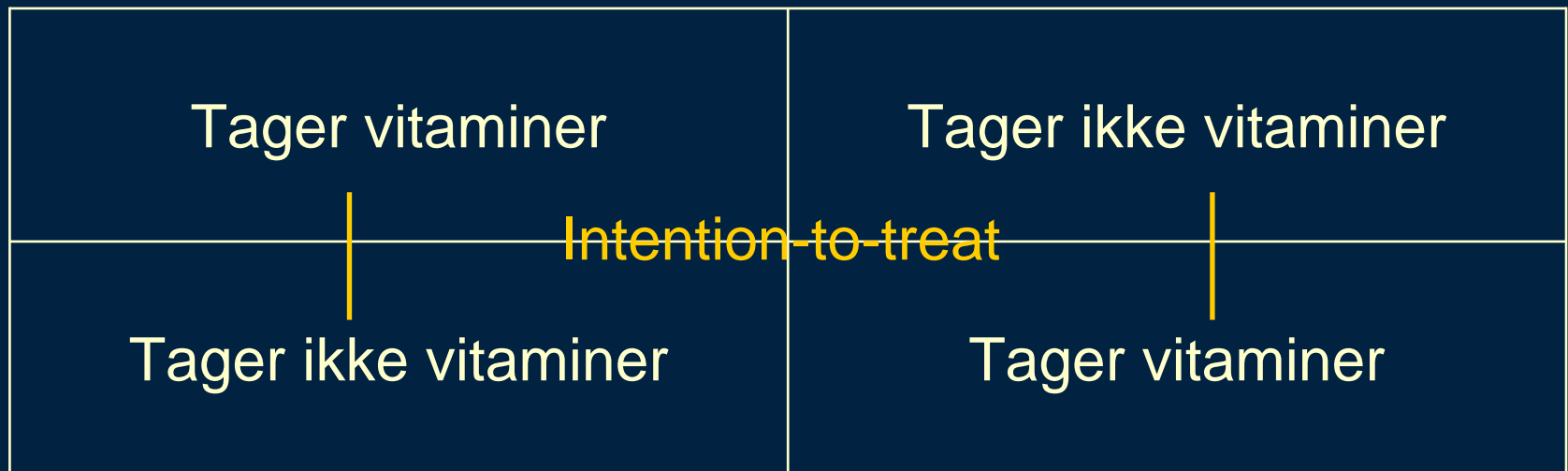
Ved analyse efter faktisk eksponering fås det samme confounding-problem som ved observerende undersøgelser.

Dårlig compliance ~ udifferentieret misklassifikation af eksponering ► undervurdering af effekt.

# Randomiseret til:

Vitaminer

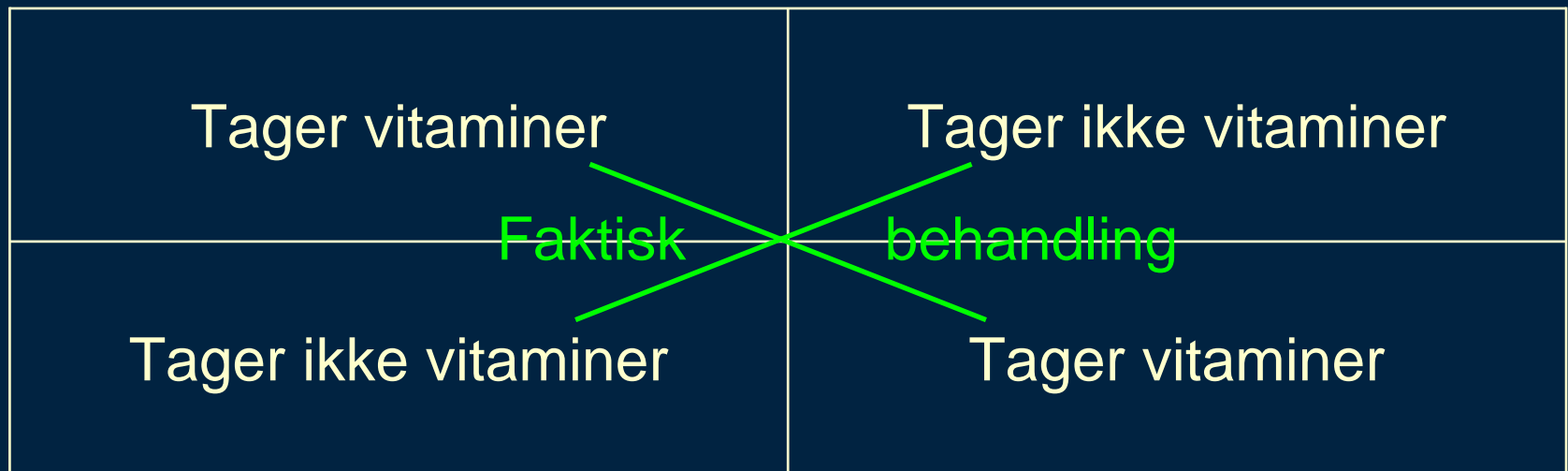
Placebo



# Randomiseret til:

Vitaminer

Placebo

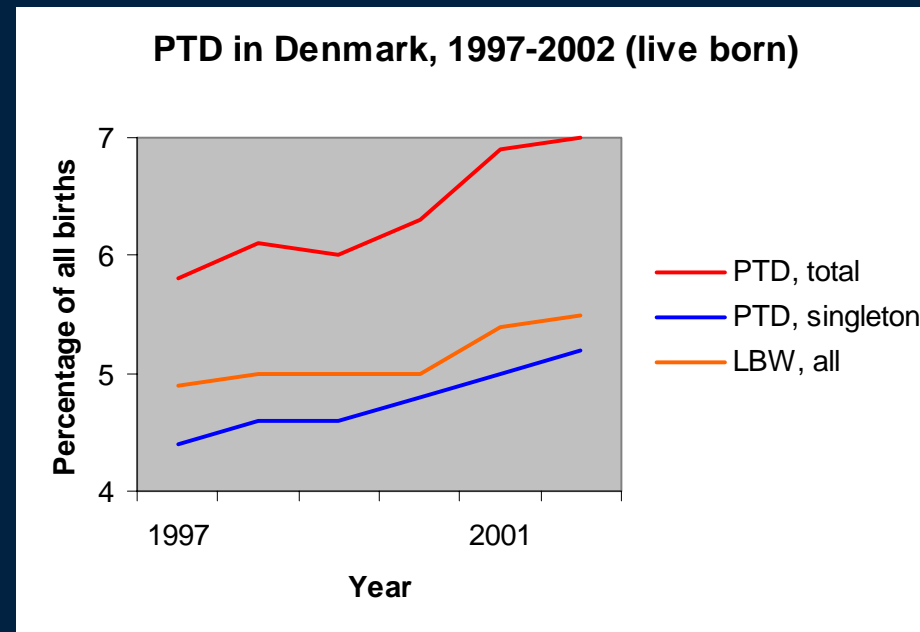


## Designe eget studie

For tidlig fødsel før 37 graviditetsuger er steget med over 30% de sidste 10 år

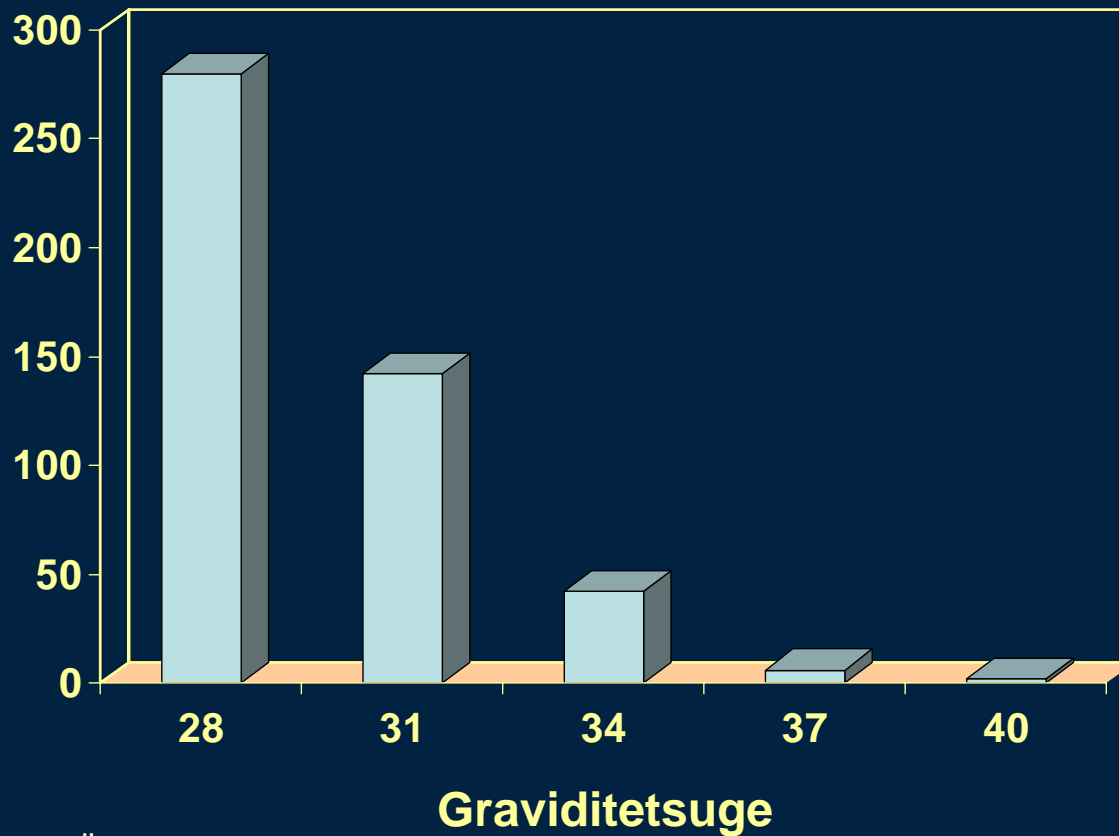
Det skyldes ikke blot anvendelsen af kunstig befrugtning og/eller flere med flerfoldsgraviditeter

Der er ikke nogen effektiv intervention



# Designe eget studie

Dødelighed per 1000 fødte børn



8 gange højere dødelighed for for tidligt fødte børn

# Designe eget studie

Hvad skal vi gøre?

**Designe eget studie**

Tailored intervention?

# 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.**

## **Eksternt validitetsproblem**

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

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

**For hvilke patientgrupper er erfaringen fra fase 3 forsøget gyldige?**

## **Etiske retningslinjer**

**Behandlingsforsøg skal godkendes af en videnskabsetisk komité, som vurderer:**

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

## **Conflict of interest**

- **Har forfatterne til en artikel interesse i et bestemt resultat?**
- **Er de tilknyttet et lægemiddelfirma?**
- **Har de aktier i et lægemiddelfirma?**
- **Hvorfra har de modtaget støtte til projektet?**
- **(Har de forelsket sig i et bestemt resultat?)**
- **Mange tidsskrifter forlanger en selvdeklaration fra forfatterne.**