

Københavns Universitet

# Planlægning af RCT

Opgave nr. 1

Stud. med.: Asma Bashir, Herlev hold 5

E-mail: [ab@asmabashir.com](mailto:ab@asmabashir.com)

Holdleder: Kirstine Moll Harboe

Afleveringsdato: 07-04-2010

---

Du planlægger at gennemføre en undersøgelse som skal afklare, om risikoen for symptomgivende hjertekarsygdom kan reduceres hos patienter med type 2 diabetes, hvis man giver dem et tilskud af acetylsalicylsyre i lav dosis (150 mg dagligt).

### 1. HVORDAN VIL DU REKRUTTERE PATIENTER TIL UNDERSØGELSEN?

Jeg vil primært rekruttere patienter med diagnosticeret diabetes type 2 fra Diabetes Register Center. Jeg har ligeledes også mulighed for at tage direkte kontakt til endokrinologiske afdelinger og praktiserende læger i hovedstadsområdet for at få hjælp til rekrutteringen. Alternativ kan jeg rekruttere dem via annonceringen i lokalblade. Rekrutteringen vil foregå over ca. 3 år.

Der er følgende betingelser, der skal være opfyldt inden rekrutteringen af patienter til undersøgelsen:

- 1) Størrelse af stikprøven er fastlagt før undersøgelsens start
- 2) Veldefinerede indgangskriterier
- 3) Veldefinerede eksklusionskriterier
- 4) Informationsbeskrivelse, der skal klart gøre rede for undersøgelsens formål, metode, forventede udbytte, mulige risici og evt. ubehag. Dog må en beskrivelse heller ikke være for langt og detaljerende, at det modarbejder formålet. (*Rational Klinik: s. 242*)

Inden undersøgelsens start skal der foreligge:

- 5) Skriftligt informeret samtykke fra patienten til at deltage i undersøgelsen. Det at deltage i forsøg er således en altruistisk handling, som den enkelte patient på et informeret grundlag må tage stilling til, om han eller hun vil deltage i. Patienten er ligeledes frit stillet til at tilbagetrække samtykket til deltagelse på ethvert senere tidspunkt. Lægen skal herefter indhente patientens frit afgivne informerede samtykke, fortrinsvis i skriftlig form. Kravet om informeret samtykke begrundes i hensynet til patientens autonomi. (*Rational Klinik: s. 229-233, 242-244*)

### 2. HVILKE IN- OG EKSKLUSIONSKRITERIER VIL DU ANVENDE?

Inklusionskriterier:

- Alder fra 40 til 65 år
- Diagnosticeret diabetes type 2
- Informeret samtykke

Eksklusionskriterier:

- Alder < 40 år og > 65 år
- Rygning
- Diagnosticeret hjertekarsygdom
- I behandling for hjertekarsygdom
- Allergi for Acetylsalicylsyre
- Nyresygdom
- Leversygdom
- Ulcus
- Patienter med blødningstendens
- Hypertension
- Overvægt

- Familiær hyperkolesterolæmi
- Alvorlige organiske eller metaboliske sygdomme inkl. cancer
- Graviditet eller planlagt graviditet
- Alkohol-misbrug eller anden misbrug

### 3. HVORDAN VIL DU OVERHOVEDET TILRETTELÆGGE UNDERSØGELSEN?

Undersøgelsen skal være randomiseret. Patienter fordeles i to grupper, interventionsgruppe og kontrolgruppe. Fordelingen skal ske tilfældigt og kaldes for randomisering. Randomiseringen er biasforebyggende og sikrer, at de to grupper er sammenlignelige.

Undersøgelsen skal være dobbeltblindet, dvs. hverken forskere og patienter ved, hvem der får hvilken behandling. Interventionsgruppen vil modtage Acetylsalicylsyre 150 mg dagligt, mens kontrolgruppen vil modtage inaktive tabletter eller en anden hidtil bedste kendte behandling, hvis den findes.

Herefter skal der ske løbende kontrol af behandlingseffekt i 5 år (followup). Forskeren vil lave en helhedsvurdering af patienterne ved hjælp af samtaler og måle sværhedsgrad af symptomerne ved hjælp af et klinisk index (rangskala) og parakliniske undersøgelser såsom blodprøver, urinundersøgelser, EKG og ekko samt palpation af perifere pulse og måling af blodtryk. Forskeren vil til hvert besøg spørge om hvordan patienterne har det, hvordan de klarer deres dagligdag, om de har observeret noget usædvanligt. Alle oplysningerne noteres ned.

Forskeren er her fortsat uvidende om patientens tilknytning til enten interventions- eller kontrolgruppen.

(*Rational Klinik: s. 166-208*)

### 4. HVORDAN VIL DU TILRETTELÆGGE BLINDINGEN?

Den skal være dobbeltblindet dvs. hverken patienterne eller forskere ved, hvem i grupperne får hvilken behandling. Se også svar 6 (*Rational Klinik: s. 173-176*)

### 5. HVORFOR ER BLINDING VIGTIG?

Blinding er et vigtigt princip, der tilsigter at mindske bias ved sammenligning af effekten af to behandlinger. Ideen er at sikre, at patienter eller behandlere ikke ved, hvilken behandling der bliver givet. Blindingen forhindrer f.eks. at patientens forventninger til udfaldet af en behandling kan få indflydelse på resultatet og som evt. kan overvurdere effekten, eller forskeren kan påvirkes mht. hans udspørgen af patienter og fortolkning af resultaterne (rapporteringsbias og observatørbias).

Med blindingen er tærsklen for at afbryde behandlingen pga. bivirkninger også meget lavere.

(*Rational Klinik: s. 173-176*)

### 6. HVORDAN VIL DU TILRETTELÆGGE RANDOMISERINGEN?

Randomiseringen skal foregå i 2 trin. Først skal det afgøres, om en patient kan inkluderes i den kontrollerede undersøgelse, om han/hun tilfredsstillende opfylder de valgte kriterier og ikke omfattes af eksklusionsgrunde (baseline). Herefter foretages den tilfældighedsbestemte placering i interventions- eller kontrolgruppe. Hermed forebygges selektionsbias.

Ideen i et randomiseret forsøg er at behandlingen er den eneste væsentlige forskel mellem de to grupper af patienter. Jeg vil sikre mig at de to grupper er sammenlignelige ved, at jeg trækker lod om, hvilken behandling, hver patient skal have.

Der er forskellige måde at trække lod på. En lodtrækning, som består i at slå plat og krone kan give fejl, fordi den frister en til at gentage lodtrækningen, hvis forskeren eller patienten af en eller anden grund havde ønsket om at trække den modsatte gruppe.

En fordeling af patienter baseret ved ikke-tilfældig allokering (fødselsdag eller indlæggelsesdato) er også uheldig f.eks. fordi særligt syge patienter kunne fravælge at deltage, hvis de står til at få den eksperimentelle behandling (eller de kunne fravælge kontrolbehandlingen, fordi de tror, at den eksperimentelle er bedre).

Nummererede forseglede konvolutter har også været anvendt, men metoden har vist sig at blive misbrugt, idet forskeren har åbnet konvolutten, indtil den rigtige intervention kom frem.

Disse overstående metoder kan medføre fejl eller såkaldt bias i undersøgelsen. Ved bias menes der forhold, som systematisk fører til at resultaterne fejlagtigt forskydes i en bestemt retning.

Da den menneskelige nysgerrighed er stor, er den mest tilfredsstillende metode at randomisere på en såkaldt "central randomisering". Her kontakter forskeren en central, uafhængig enhed, der har ansvaret for lodtrækningen, og oplyser patientens data. Lodtrækningen foretages i reglen vha. en computer, der er programmeret til at foretage en randomisering, når patientens data er tastet ind. Computeren vil udpege koden svarende til kode på det tabletglas indeholdende enten acetylsalicylsyre eller inaktiv tabletter, som patienten skal have. Denne metode kaldes også skjult allokering, fordi forskeren ikke har nogen mulighed for at afsløre koden, før patienten er endegyldigt inkluderet i forsøget. Det forhindrer også, at forskeren bevidst eller ubevidst bryder den tilfældige fordeling.

Først når forsøget er afsluttet, brydes koden, dvs. at samtlige resultaterne er i hus, før undersøgelsen bliver bekendt med hvilke patienter tilhørte hvilken gruppe. (*Rational Klinik: s. 169-172*)

## 7. HVAD ER FORMÅLET MED RANDOMISERING?

Randomisering er en tilfældig fordeling af patienterne i to behandlingsgrupper foretaget ved en eller anden form for lodtrækning. Randomisering er det vigtigste bias-forebyggende princip i medicinsk forskning, idet randomiseringen skaber basis for en ligelig fordeling af alle kendte og ukendte konfunderende faktorer mellem grupperne. Det vil sige, at der ikke er systematiske forskelle mellem de grupper, der sammenlignes og de ligner hinanden mest muligt. I undersøgelser, hvor antallet af patienter i grupperne er lille, kan fordelingen af nogle faktorer være skæv, men jo større patientantallet er, jo mere vil forskelle grupperne imellem blive udlignet. Hermed minimeres eller fjernes selektionsbias.

(*Rational Klinik: s. 169-172*)

## 8. HVILKE FAKTORER SKAL INDDRAGES, NÅR DET SKAL AFGØRES HVOR MANGE PATIENTER UNDERSØGELSEN SKAL OMFATTE?

Stikprøven skal først og fremmest være repræsentativ i forhold til kildepopulation dvs. alle patienter med diagnosticeret diabetes type 2. Når en undersøgelse planlægges, skal stikprøven udregnes. Forskeren skal finde ud af det, hvor mange patienter skal rekrutteres i undersøgelsen for at kunne sige noget med

statistisk sikkerhed om forskel/lighed mellem to grupper. Til det skal forskeren bruge to størrelser, som er signifikansniveau og Power (styrke).

Først skal forskeren finde ud af det hvilket signifikansniveau ( $\alpha$ ) skal anvendes ud fra hvor stor type I fejl man kan acceptere. Typisk vælges  $\alpha = 5\%$ . Såfremt man vil reducere risiko for at begå type I fejl må  $\alpha$  være mindre f.eks.  $\alpha = 1\%$ . Et mindre signifikansniveau betyder at det bliver sværere at bevise at der er en forskel mellem behandlinger i de to grupper. For ikke at overse den mindste sande forskel mellem behandlinger i de to grupper og samtidigt mindske risiko for type I fejl skal man have en stor stikprøve.

Der er stor risiko for type II fejl ( $\beta$ ) ved små undersøgelser. Det kan medføre bias, en lav statistisk power. Ved en undersøgelses styrke (power) forstår man dens evne til at undgå type II fejl. Normalt sættes den statistisk power ( $1 - \beta$ ) til  $80\%$  dvs.  $\beta$  til  $20\%$ . Ved at have en stor stikprøve mindsker man risikoen for at begå type II fejl, hvor man fejlagtigt accepterer at der ikke er nogen forskel på effekten mellem behandlinger i de to grupper. Sagt på den anden måde: jo stor stikprøven, des mere pålidelige resultater får vi. (*Rational Klinik: s. 268-269; Epidemiologi og Evidens: s.*)

#### 9. HVILKEN BEHANDLING VIL DU GIVE PATIENTERNE I KONTROLGRUPPEN?

Hvis der findes en anden kendt behandling, der har vist at have den bedste effekt, vil jeg vælge at give kontrolgruppen den behandling, da det er væsentligt mere interessant at vide, om den ny behandling er bedre end den hidtil bedste kendte behandling end at vide om den er bedre end ingenting.

Alternativ kan jeg vælge at give kontrolgruppen ingen behandling i form af inaktive tabletter. Dette er dog kun acceptabelt ud fra et etisk synspunkt, hvis der ikke findes nogen anden behandling, som beviseligt har vist effekt. (*Rational Klinik: s. 172-173*)

#### 10. HVILKE EFFEKTMÅL VIL DU ANVENDE?

Effektmål skal have klinisk relevans og de skal være pålidelige, hvad angår reproducerbarhed og rigtighed. Forskeren skal lave helhedsvurderinger af patientens tilstand, og hvordan patienten klarer dagligdagen, sine gøremål, om patienten har observeret noget usædvanligt. Sværhedsgrad af patientens symptomer kan også måle vha. et klinisk index (en simpel rangskala). En patient med en høj score har sværere symptomer end en patient med en lavere score. Forskeren skal have detaljerede oplysninger om alle symptomer og eventuelle bivirkninger, og disse noteres ned, uanset om de har nogen betydning eller ej. Forskeren er fortsat uvidende om patientens tilknytning til enten interventions- eller kontrolgruppen.

Klinisk patientrelaterede effektmål kan være en ændring af patientens liv f.eks. tegn på cerebrovaskulær sygdom f.eks. TCI og apopleksia cerebri; iskæmisk hjertesygdom f.eks. kronisk iskæmisk hjertesygdom, akut koronart syndrom og hjertesvigt; og perifer iskæmisk karsygdom f.eks. claudicatio intermittens.

Surrogat effektmål kan også vælges af statiske årsager og grundet objektivitet f.eks. parakliniske undersøgelser såsom blodprøver, urinundersøgelse for albumin, EKG, ekko og palpation af perifere pulse samt måling af blodtryk, der antages at afspejle sandsynlighed for et senere klinisk relevant effektmål. Dog anbefales det ikke at bruge surrogat effektmål, da man ikke kan måle det samlede effekt af behandlingen.

(*Rational Klinik: s. 178-182, 261; Medicinsk Kompendium Bind 1: s. 6-7; Medicinsk Kompendium Bind 2: s. 2368*)

### 11. HVORDAN VIL DU OPGØRE EVENTUELLE BIVIRKNINGER?

Bivirkninger skal beskrives som reglen under betegnelserne benefits (gavnige virkninger) og harms (skadevirkninger), samtidigt skal der også være oplysninger om deres sværhedsgrad.

Man bør ikke klassificere uventede reaktioner som bivirkninger, fordi de kan være en sjælden manifestation af sygdommen, som er fremkaldt af forsøgsbehandling. Derfor bør alle reaktioner i forløbet af en undersøgelse registreres som nye klager. Når undersøgelsen er afsluttet, kan det derefter vurderes, om de registrerede fænomener kunne være fremkaldt af behandling. (*Rational Klinik: s. 182*)

### 12. HVORDAN VIL DU OPGØRE OG PRÆSENTERE RESULTATERNE AF UNDERSØGELSEN?

Når man skal opgøre resultaterne, skal man fortælle i detaljer, hvad man gør. Man præsenterer resultaterne i 2 x 2 tabel, udregner 95 % sikkerhedsintervaller, relativ risiko (RR), Number needed to treat (NNT) samt P-værdier. Effektmål og evt. bivirkninger skal sættes i separate tabeller. De patienter, der ikke gennemførte undersøgelse af diverse grunde, skal ligeledes nøje beskrives.

(*Rational Klinik: s. 186-195; Medicinsk Kompendium Bind 1: s. 8-9*)

### 13. HVORDAN VIL DU BEHANDLE PROBLEMER VEDRØRENDE PATIENTER, SOM IKKE GENNEMFØRER UNDERSØGELSEN?

Patienter som ikke gennemfører undersøgelsen af diverse grunde såsom svære bivirkninger, patienter der ikke mødte til aftalte kontroller eller patienter der ikke tog den ordinerede medicin, registreres som drop-outs. Disse skal dog bibeholdes i behandlingen af resultaterne, hvor de indgår i såkaldt intention-to-treat analyser med forskellige forudsætninger f.eks. enten som ikke havende oplevet et effektmål "best-case-scenario analyse" eller som havende oplevet et effektmål "worse-case-scenario analyse". Man kan evt. også gennemføre en såkaldt per protokolanalyse, som kun omfatter de patienter, som rent faktisk gennemførte undersøgelsen som planlagt, men ved mange drop-outs kan resultaterne være biased.

I værste fald, ved alt for mange drop-outs er man nødt til at acceptere at undersøgelsen er mislykket.

(*Rational Klinik: s. 184-186*)

### 14. HVILKE STATISKE ANALYSER VIL DU FORETAGE?

Den statistiske analyse tager sit udgangspunkt i en nulhypotese ( $H_0$ ), der testes mod en alternativ hypotese ( $H_1$ ). Man vælger enten at acceptere  $H_0$ , dvs. effekten er lige gode mellem de to behandlinger i grupper, eller forkaste den, dvs. behandlinger i de to grupper har forskellige effekt.

Når forskeren tester statistiske hypoteser, kan forskeren i princippet begå to typer af fejl:

- Type I: fejlagtig forkastelse af  $H_0$  når  $H_0$  er sand
- Type II: fejlagtig accept af  $H_0$  når  $H_1$  er sand

Forskeren der er optimistisk over for nye behandlinger, vil være let at overbevise, og han vil derfor være tilbøjelig til at forkaste den sande  $H_0$  og begå type I fejl. Forskeren der er pessimistisk over for alt nyt, vil derimod være tilbøjelig til at holde fast ved  $H_0$  og løber derved en risiko for type II fejl.

For at vurdere, i hvor høj grad forsøgsresultaterne er forenelige med de to hypoteser, foretages en signifikanstest. Her benytter man Fishers eksakte test eller en  $\chi^2$ -test, som vil give en P-værdi. Konventionelt siger man at en forskel er statistisk signifikant, hvis P-værdien er  $< 0,05$ .

---

P-værdien kan kun fortælle at der foreligger en forskel, men ikke hvor stor forskellen er. Til dette kræves en beregning af 95 % sikkerhedsgrænser på den observerede forskel. Det betyder at vi har 95 % tiltro til at den sande værdi ligger i det beregnede interval. Hvis beregningen af sikkerhedsintervallet ikke omfatter 0, svarer det til at P-værdien er signifikant ( $< 0,05$ ).

Man kan også udregne den relativ risiko (RR), der kan fortælle hvor stor risiko er der at udvikle symptomer på hjertekarsygdomme hos interventionsgruppe og hos kontrolgruppe. En RR på 1 betyder, at der ingen forskel er mellem grupperne. En  $RR < 1$  betyder at der er mindre risiko for at udvikle symptomer på hjertekarsygdomme hos interventionsgruppen. En  $RR > 1$  betyder at der er større risiko for at udvikle symptomerne på hjertekarsygdomme hos interventionsgruppen.

Dette er dog ofte utilfredsstillende da det intet siger om den absolutte risiko. Det kan man finde ud af det ved at beregne "Number needed to treat" (NNT), der er den reciprokke værdi af den absolutte risiko. Den angiver hvor mange patienter man skal behandle for at en patient får gavn af behandlingen.

(*Rational Klinik*: s. 186-195; *Medicinsk Kompendium Bind 1*: s. 8-9)

#### **KILDER:**

**"Rationel klinik – Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger"**, Henrik R. Wulff & Perter C. Gøtzsche. 5. udgave, 2. oplag 2007. Forlag Munksgaard Danmark

**"Medicinsk Kompendium bind 1 & 2"**, Ove B. Schaffalitzky De Muckadell, Stig Haunsø, Hendrik Vilstrup, 17. udgave, 2009 Nyt Nordisk Forlag Arnolds Busck

**"Epidemiologi Og Evidens"**, 1. Udgave 3 oplag 2006, Forlag Munksgaard Danmark, København 2004, Svend Juul.