



Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet



Studiedesigns: Randomiserede kontrollerede undersøgelser

Mads Kamper-Jørgensen, lektor, maka@sund.ku.dk

Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab



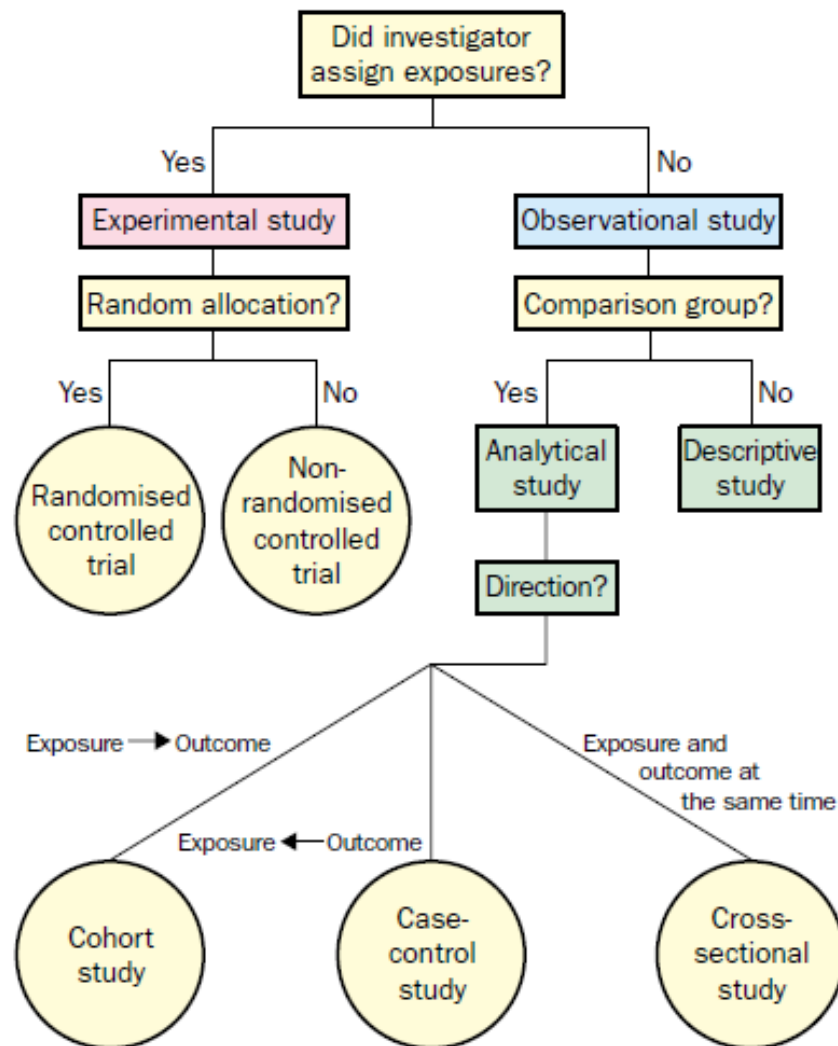
Sidste gang

Vi snakkede om

- Effektmålsmodifikation = associationen mellem eksponering og udfald varierer i forskellige strata af en tredje variabel
- Relativ skala = statistisk interaktion
- Absolut skala = biologisk interaktion
- Afhænger af hvilket associationsmål man beregner
- Kan være svært at skelne fra confounding
- Kært barn har mange navne
- Ved uombyttelighed beregnes relative mål



Epidemiologiske designs



Evidenshierakiet

- Evidenshierakiet tager udgangspunkt i at nogle designs er bedre end andre



- Forskellige spørgsmål kræver forskellige typer designs
- Hvert design har sine fordele og ulemper

Intervention vs. observation

INTERVENTION

- Aktiv manipulering med eksponering – f.eks. dosere eksponeringen
- Forskeren/en forskningsprotokol afgør hvem der eksponeres
- Kan kun undersøge potentielt gavnlige eksponeringer

OBSERVATION

- Observerer en eksponering, som den forekommer i en befolkning
- Deltagerne bestemmer selv om de eksponeres eller ej
- Kan undersøge potentielt skadelige eksponeringer
– *vi observerer bare hvad folk gør og påfører dem intet*



Ormeæg og allergi

Rhinitis, sinusitis, and upper airway disease

***Trichuris suis* ova therapy for allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**

Peter Bager, PhD,^a John Arved, MD,^b Steen Rønberg, PhD,^b Jan Wohlfahrt, PhD,^a Lars K. Poulsen, PhD,^c Tine Westergaard, PhD,^a Henning Willads Petersen, PharmD,^d Bjarne Kristensen, MSc,^a Stig Thamsborg, PhD,^a Allan Roepstorff, PhD,^e Christian Kapel, PhD,^f and Mads Melbye, DMSc^a *Copenhagen, Frederiksberg, and Allerød, Denmark*

Background: Parasitic helminth infections can protect against allergic airway inflammation in experimental models and have been associated with a reduced risk of atopy and a reduced course of asthma in some observational studies. Although no clinical evidence exists to support the use of helminth therapy for allergic disease, the helminth *Trichuris suis* has demonstrated efficacy in treatment of inflammatory bowel disease.

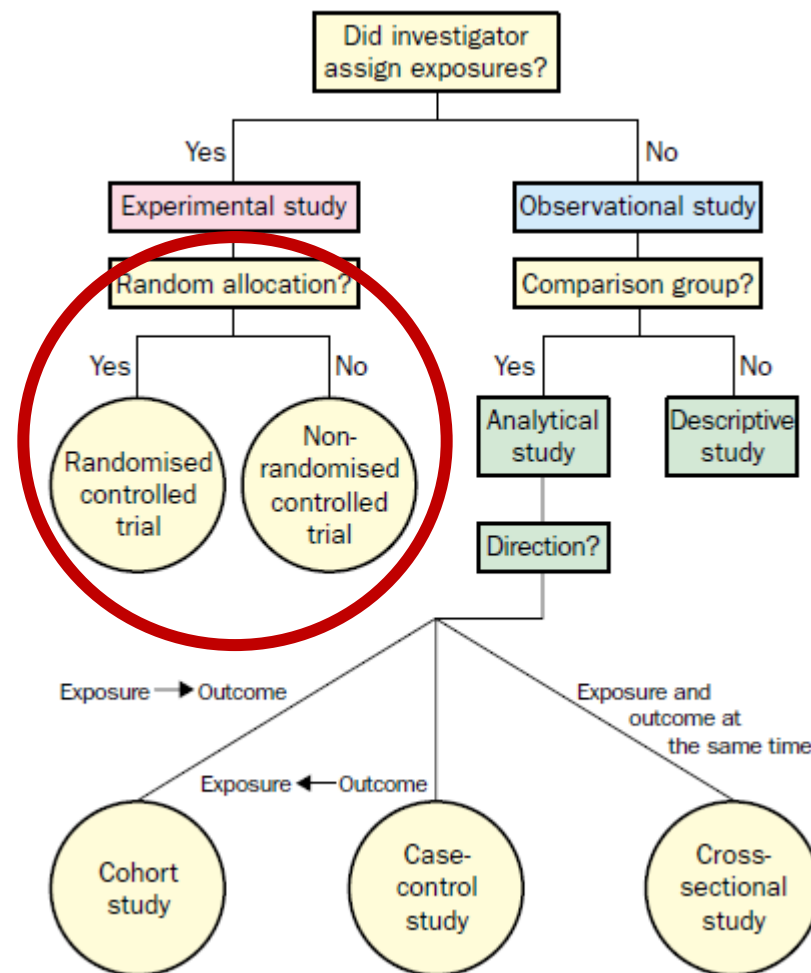
Methods: We conducted a double-blind, placebo-controlled, parallel group trial in which 100 subjects age 18 to 65 years with grass pollen-induced allergic rhinitis were randomly assigned to ingest a total of 8 doses with 2500 live *T suis* ova or placebo with an interval of 21 days. The primary outcome was a change in mean daily total symptom score for runny, itchy, sneezing nose (maximum change, 9.0) or in percentage of well days during the grass pollen season.

Conclusion: Repeated treatment with the helminth *T suis* induced a substantial clinical and immunologic response as evidence of infection, but had no therapeutic effect on allergic rhinitis. (J Allergy Clin Immunol 2010;125:123-30.)

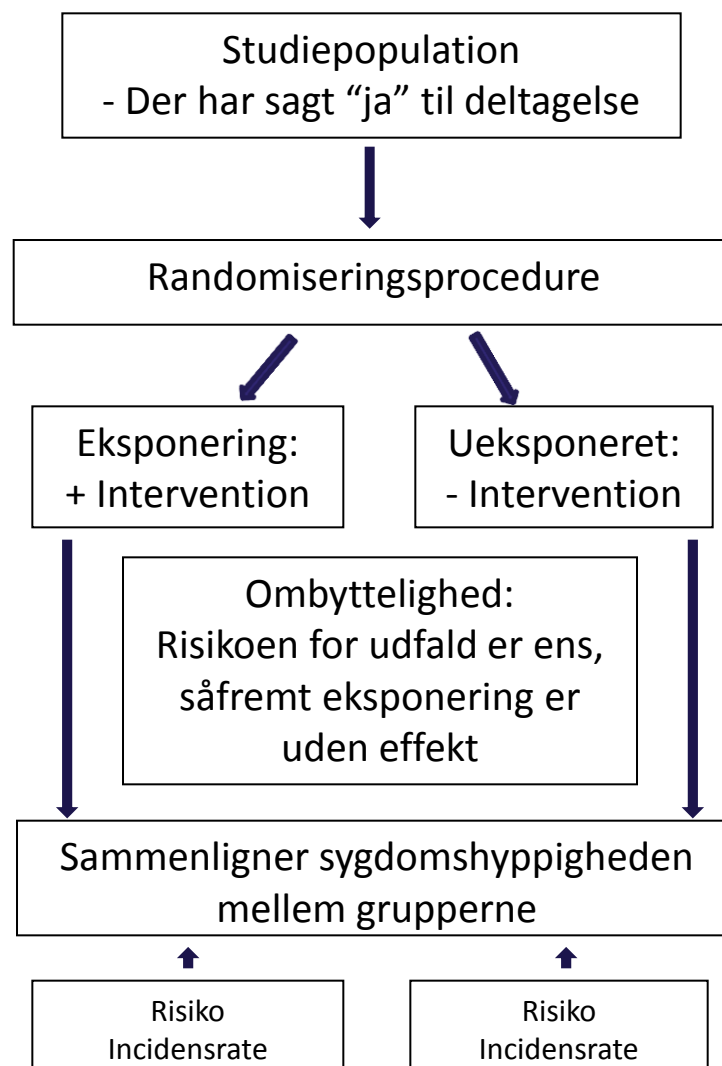


Randomisering

- Skellen mellem randomiserede og non-randomiserede designs
- Inddelingen i forskellige eksponeringsgrupper sker ved (computer) lodtrækning
- Tilfældig fordeling af kendte og ukendte årsager til sygdom
- Ombyttelighed mellem grupperne



Forløb



RCT kræver etisk godkendelse

Badning i forurennet vand for at bestemme tilladelig koncentration

A Randomized Controlled Trial Assessing Infectious Disease Risks from Bathing in Fresh Recreational Waters in Relation to the Concentration of *Escherichia coli*, Intestinal Enterococci, *Clostridium perfringens*, and Somatic Coliphages

Albrecht Wiedenmann,¹ Petra Krüger,² Klaus Dietz,³ Juan M. López-Pila,⁴ Regine Szewzyk,⁴ and Konrad Botzenhart⁵

Brug af intimsæbe og infektioner i bækkenet

Randomized Field Trial of Vaginal Douching, Pelvic Inflammatory Disease and Pregnancy

Kenneth J. Rothman, Donnie P. Funch, Tanya Alfredson, Joanne Brady, and Nancy A. Dreyer



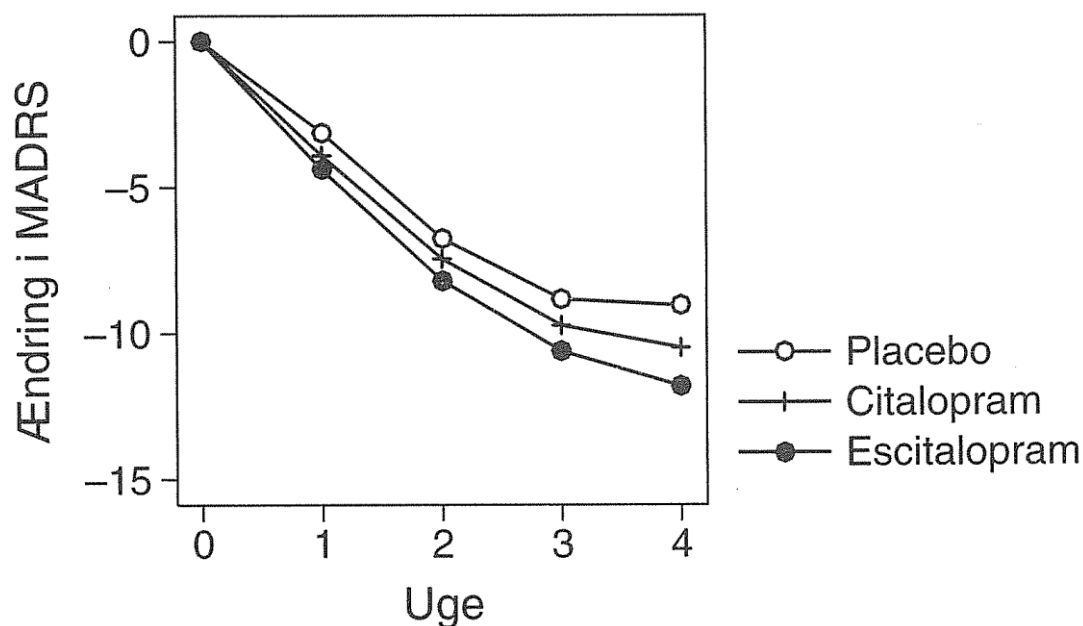
Hvorfor er det en dårlig idé?

- Dagens afstemning på www.madskamper.dk/afstemning



Regression mod gennemsnittet

- Relevant ifht. RCT fordi enhver behandling har det med at virke over tid – skyldes det behandlingen eller tiden? F.eks. myggestik.
- Meget høje eller lave måleværdier har tendens til at være mindre ekstreme ved genmåling, dvs. at være tættere på gennemsnitsværdien
- Læge søges når man har det værst og tiden helbreder i sig selv



Karakteristika ved RCT

Placebo

- Bare det at gøre noget/tro på at noget har en effekt kan have en effekt f.eks. placebo anti-depressiva
- Holde omstændighederne ved eksponering ens, f.eks. samme farve piller

Blinding

- Deltageren eller forskeren holdes uvidende om eksponeringsstatus (enkelblinding), hvis begge er uvidende (dobbelblinding)

Compliance

- Deltageren følger den behandling som hun/han er blevet ordineret

Intention-to-treat (analyse)

- Forskeren fastholder de oprindelige randomiseringsgrupper, på trods af non-compliance



Styrker ved RCT

- Tilfældig fordeling af eksponering -> ombyttelighed imellem grupperne -> ikke confounded
- Standardiserede udfaldsmål, ens for de forskellige eksponeringsgrupper – ideelt set sker bestemmelsen af udfald blindet
- Ingen selektionsbias til undersøgelsen – randomiseringen sker først efter accept af deltagelse
- Temporalitet – eksponering går forud for udfald



Svagheder ved RCT

- Manglende generaliserbarhed – dem der deltager er ikke nødvendigvis ens med dem som takker ”Nej”
- Meget meget dyrt samt tids- og arbejdskrævende
- Kræver store studiepopulationer for at randomiseringen fungerer optimalt og grundet størrelshensyn, ikke muligt ved sjældne udfald
- Non-compliance – udtynding af interventionseffekten
- Loss-to-follow-up, det er ikke tilfældigt hvem, der bortfalder under opfølgningen → gevinsten ved randomisering forsvinder



Svagheder ved RCT

- Informationsbias ved manglende blinding
- Kun en eller få på forhånd fastsatte doser af eksponering
- Ofte for kort tidshorisont, f.eks. eksponering i 7 år og cancerudviklingen i samme periode, men latenstiden er evt. 30 år
- Kun etisk forsvarligt ved potentielt gavnlige eksponeringer
- Udtynding af effekt, hvis dem der udvælges til kontrolgruppen selv ordinerer eksponeringen



Guidelines for publicering af RCT

The CONSORT statement:

- Mohr D et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c869.



Næste gang

Kohortedesignet

Principperne bag, samt styrker og svagheder

