

Videnskabelig Leder

Randomiserede versus observationelle studier til undersøgelse af effekten af interventioner

Henrik Toft Sørensen

Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital og Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V12240879. doi: 10.61409/V12240879

Den randomiserede kontrollerede undersøgelse anses af mange for at være guldstandarden i klinisk forskning. Ikke-randomiserede observationelle undersøgelser (kohorte- og case-kontrolstudier) til undersøgelse af effekten af interventioner har været meget omdiskuterede pga. af risikoen for bias. Dette i modsætning til undersøgelser af bivirkninger, hvor observationelle studier oftest er de eneste anvendelige design [1, 2], da randomiserede undersøgelser er for små til at undersøge sjældne bivirkninger og har for kort opfølgningstid [3].

Styrken ved randomiserede studier er, at interventionen tildeles alene på baggrund af tilfældighed, f.eks. ved lodtrækning. Derfor modvirker randomiserede studier såvel kendt som ukendt konfounding. Den standardiserede dataindsamling og opfølgning kombineret med blinding og klare diagnostiske kriterier reducerer risikoen for informationsbias. Randomiserede undersøgelser har derfor høj intern validitet, men ikke altid høj generaliserbarhed, da patienter med nedsat komplians og multimorbiditet typisk ikke indgår i randomiserede studier.

Randomiserede undersøgelser med tilstrækkelig statistisk styrke er tillige tidskrævende og dyre at gennemføre. Mange af studierne er derfor små og bruger surrogatmål for behandlingseffekter.

Der er igennem de senere år sket en betydelig metodologisk udvikling, og observationelle undersøgelser er derfor i tiltagende grad blevet anvendt til at sammenligne behandlingseffekter og planlægges ofte som tilsvarende randomiserede undersøgelser.

Mange observationelle undersøgelser af lægemidlers effekt bliver i nordiske lande gennemført på receptregistre, hvor effektmålene kan indhentes fra andre registre [4]. Registerne giver mulighed for at studere alle patientgrupper med langtidsopfølgning. Sådanne observationelle studier har fortsat en række metodologiske udfordringer, da de i sagens natur ikke indeholder information om ukendte og ikkemålte konfoundere og er uden blinding. Mange af registrene har ligeledes problemer med datakvaliteten og problemer med validt at vurdere komplians, f.eks.

sammenhængen mellem at have indløst en recept og have indtaget medicinen.

Derfor har et nyligt opdateret Cochrane-review stor interesse. *Toews et al* har sammenlignet udfaldet af observationelle studier med udfaldet af tilsvarende klinisk randomiserede studier for lægemidler og andre interventioner [5]. Datamaterialet omfattede oversigter, som har undersøgt den samme intervention i 2.869 randomiserede og 3.924 observationelle studier. Forfatterne klassificerede publikationerne efter, om de havde lav eller høj risiko for bias. Resultaterne fra de observationelle studier blev brugt som reference. Baseret på effektmålene rapporterede forfatterne en lille forskel i effektestimaterne for randomiserede vs. observationelle undersøgelser (ratioen af rationerne for effekt var 1,08; 95% konfidensinterval (KI): 1,01-1,15), dog med en vis heterogenitet. Der blev gennemført en række supplerende analyser, herunder på lægemidler alene, hvor ratioen af rationerne for effekt var 1,12 (95% KI: 1,04-1,21). Generelt var disse analyser konsistente med hovedanalysen. Forfatterne konkluderede, at der var en meget lille forskel i estimaterne mellem de to hovedtyper af studier.

Cochrane-reviewet bekræfter, at velgennemførte randomiserede og observationelle studier ofte giver nogenlunde enslydende resultater. Betyder det, at observationelle undersøgelser kan erstatte randomiserede studier? Det er betryggende, at undersøgelserne i mange tilfælde viser overensstemmende resultater, men imidlertid varierer kvaliteten af såvel randomiserede som observationelle studier betydeligt. I den kliniske beslutningsproces er der primært behov for at se på absolutte risikoestimer for effekt og bivirkninger, for at man kan vurdere »number needed to treat« og »number needed to harm«. Relationen mellem disse to parametre er afgørende for behandlingsvalg. Mange observationelle studier er fortsat sårbare over for ukontrolleret konfounding og bias og anvender kun relative risikomål. På trods af den metodologiske forbedring af observationelle studier supplerer de to grupper af studiedesign hinanden, og der er behov for begge.

Korrespondance Henrik Toft Sørensen. E-mail: hts@clin.au.dk

Publiceret 3. februar 2025

Interessekonflikter HTS oplyser institutionelle forskningsbevillinger uden relevans for denne leder. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

REFERENCER

1. Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004;363(9422):1728-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16261-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16261-2)
2. Vandenbroucke JP. The HRT controversy: observational studies and RCTs fall in line. *Lancet*. 2009;373(9671):1233-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60708-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60708-X)
3. Sørensen HT, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with

- nonrandomized studies. *Hepatology*. 2006;44(5):1075-82. <https://doi.org/10.1002/hep.21404>
4. Laugesen K, Ludvigsson JF, Schmidt M et al. Nordic Health Registry-based research: a review of health care systems and key registries. *Clin Epidemiol*. 2021;13:533-54. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S314959>
 5. Toews I, Anglemyer A, Nyirenda JL et al. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials: a meta-epidemiological study. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;1(1):MR000034. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub3>