

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

*Læge Lise Lotte Gluud:***Bias in clinical research**

Doktordisputatsen består af ni publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejderne udgår fra Copenhagen Trial Unit, Center for Klinisk Interventionsforskning, H:S Rigshospitalet.

Formålet med afhandlingen var at undersøge faktorer, der kan medføre bias i kliniske forsøg og påvirke forsøgets resultater og konklusion. Problemstillingen er undersøgt i metodestudier af observationelle studier, randomiserede forsøg og systematiske litteraturoversigter.

I observationelle undersøgelser er patientens prognose og sygdomshistorie vigtige faktorer i beslutningen om, hvorvidt patienter skal behandles med de undersøgte interventioner eller indgå i kontrolgruppen. Dette kan påvirke fordelingen af prognostiske faktorer i de sammenlignede grupper. Resultatet kan være systematiske forskelle som medfører selektionsbias, der formentlig er en af de vigtigste biastyper i klinisk forskning. I randomiserede forsøg fordeles patienter tilfældigt, hvilket betyder at allokeringen af den næste patient til behandlings- eller kontrolgruppen er uforudsigelig. Flere metode studier har fundet at en tilfældig og uforudsigelig fordeling af patienter mindsker risikoen for selektionsbias. I gennemsnit er observationelle undersøgelser og randomiserede forsøg uden adækvat randomisering mere positive i deres vurdering af de gavnlige effekter af den undersøgte behandling. Dette kan tolkes som en overvurdering af gavnlige effekter i observationelle undersøgelser.

Nogle studier tyder på at dobbeltblinding kan reducere risikoen for bias. Dobbeltblinding menes bl.a. at nedsætte risikoen for systematiske fejl i vurderingen af behandlingseffekter og anvendelsen af kollaterale interventioner. Evidensen for dette er imidlertid ikke entydig.

Opfølgningen af patienter kan muligvis også påvirke risikoen for systematiske fejl. De hidtil gennemførte metodestudier, der har vurderet dette spørgsmål, har dog ikke kunnet påvise nogen sammenhæng mellem patientopfølgning og systematiske fejl.

Flere metodestudier tyder på, at randomiserede forsøg oftere anbefaler undersøgte lægemidler, hvis industrisponsoring er rapporteret. De positive anbefalinger synes ikke at være relateret til kvalitet eller til påviste gavnlige eller skadelige effekter. Årsagen til den påviste sammenhæng mellem anbefalinger og industrisponsoring er ikke klarlagt.

Den samlede evidens, som præsenteres i afhandlingen, tyder på, at flere faktorer kan medføre bias i kliniske forsøg. Bias er imidlertid vanskelig at detektere, og effekten af bias i de enkelte forsøg er uforudsigelig. Vi kan derfor ikke på forhånd udelukke forsøg med bestemte karakteristika. Effekten af mu-

lig bias i meta-analyser og randomiserede forsøg må vurderes separat.

Forf.s adresse: Kastelsvej 27, DK-2100 København Ø.

E-mail: lgluud@ctu.rh.dk

Forsvaret finder sted den 19. august 2005, kl. 14.30, Auditorium 93, Juliane Maries Vej 22, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej, København.

Opponenten: *Susanne Keiding* og *Christian Torp-Pedersen*.

Formand for bedømmelsesudvalget: *Jørgen Rask-Madsen*.

*Læge Jeppe Tang Friborg:***Aspects of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus infection in Greenland**

Ph.d.-afhandlingen er udarbejdet ved Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, i perioden 2001-2004.

Kræftmønsteret blandt grønlændere er karakteristisk og har traditionelt været kendetegnet ved en høj forekomst af de Epstein Barr-virus (EBV)-associerede kræftformer i næsesvælgel (NPC) og spytkirtlerne, og en lav forekomst af kræftformer som er hyppige i den vestlige verden. Formålet med afhandlingen var at belyse epidemiologien af NPC og EBV i Grønland.

En registerbaseret undersøgelse af kræftforekomsten blandt grønlændere i 1973-1997 bekræftede eksistensen af det karakteristiske mønster, men fandt samtidig at kræftforekomsten er stigende på grund af stigninger i kræftformer, som er hyppige i vestlige lande. For at karakterisere den individuelle risiko for NPC blandt grønlændere blev familiemedlemmer til grønlandske tilfælde af NPC mellem 1973 og 1997 opsporet. Studiet viste en udtalt familiær risiko for NPC, idet førstegrads slægtninge til NPC-patienter har en otte gange øget risiko for selv at udvikle NPC, og desuden en øget risiko for kræft i spytkirtlerne (otte gange) og livmoderhalsen (to gange). Denne øgede risiko syntes dog ikke afspejlet i det immunologiske respons på EBV-infektion, som i disse familier var sammenligneligt med responset hos andre grønlændere.

Et fremtidigt perspektiv er et grønlandsk eller fælles arktisk koblingsstudie for at belyse den genetiske baggrund for udvikling af NPC, og derved på længere sigt muliggøre en individuel risikovurdering. De indsamlede familiedata kan bruges som udgangspunkt for dette.

Forf.s adresse: Mosevej 30, DK-2860 Søborg.

E-mail: jfr@ssi.dk

Forsvaret fandt sted den 10. august.

Bedømmere: *Professor Mimi Yu, USA, Stephen Hamilton-Dutoi og Peter Bjerregaard*.

Vejledere: *Mads Melbye og Anders Koch*.