

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

vurderinger, der er baseret på registerbaserede indikatorer, bør aldrig være det eneste grundlag for eksempelvis indgreb i lægernes ordinationspraksis.

Korrespondance: *Morten Andersen*, Forskningsenheden for Almen Praksis i Odense, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, DK-5000 Odense C. E-mail: mandersen@health.sdu.dk

Antaget: 21. december 2008  
Interessekonflikter: Ingen

## Litteratur

- Hansen DG, Sondergaard J, Vach W et al. Antidepressant drug use in general practice: inter-practice variation and association with practice characteristics. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:143-9.
- Veninga CC, Denig P, Pont LG et al. Comparison of indicators assessing the quality of drug prescribing for asthma. *Health Serv Res* 2001;36:143-61.
- Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring. Vol I. Michigan: Health Administration Press, 1980.
- Barber N. What constitutes good prescribing? *BMJ* 1995;310:923-5.
- Parish PA. Drug prescribing – the concern of all. *R Soc Health J* 1973;93:213-7.
- Haaijer-Ruskamp FM, Andersen M, Vander Stichele RH. Chapter 8: Prescribing quality indicators. I: Hartzema AG, Tilson HH, Chan KA eds. *Pharmacoeconomics and therapeutic risk management*. Cincinnati: Harvey Whitney Books, 2008:197-217.
- Rasmussen H. Development and validation of register-based quality indicators for prescribing in general practice. Odense: Syddansk Universitet, 2006.
- Bird SM, Cox D, Farewell VT et al. Royal Statistical Society Working Party on Performance Monitoring in the Public Services. Performance indicators: good, bad, and ugly. *J R Statist Soc A* 2005;168:1-27.
- Gaist D, Sorensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
- Rasmussen HMS, Søndergaard J, Kampmann JP et al. General practitioners prefer prescribing indicators based on detailed information on individual patients: a Delphi study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:237-41.

## Design af lægemiddelstudier

1. reservelæge Steffen Christensen,  
reservelæge Christian Fynbo Christiansen &  
professor Henrik Toft Sørensen

Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus,  
Klinisk Epidemiologisk Afdeling

Studier af lægemidlers effekter og bivirkninger kan udføres som eksperimentelle studier i form af randomiserede undersøgelser og som ikkeeksperimentelle observationelle studier i form af kohorte- eller case-kontrol-studier og sjældnere som tværnsitsstudier [1].

Den randomiserede undersøgelse anses ofte for at være guldstandard i undersøgelse af lægemidlers effekter. Imidlertid har også randomiserede undersøgelser væsentlige svagheder i form af bl.a. relativt små, stærkt selekterede studiepopulationer og kort followuptid, som kan begrænse deres plads i beslutningsprocessen i daglig klinisk praksis (**Tabel 1**).

Denne statusartikel beskriver styrker og svagheder ved randomiserede og observationelle studier til undersøgelse af lægemidlers effekter og bivirkninger.

### Den randomiserede undersøgelse

I den randomiserede undersøgelse søger man gennem randomisering at sikre, at interventions- og kontrolgrupperne kun adskilles af eksponeringen og er sammenlignelige med hensyn til alle andre betydende faktorer. Da målte og umålte konfoundere på grund af randomiseringen er fordelt lige mellem grupperne, er dette design det eneste, som tager højde for ikkeerkendt *confounding*.

Informationsbias kan opstå, hvis forskerens viden om, hvorvidt forsøgsdeltageren er i behandlingsgruppen eller kontrolgruppen, har indflydelse på målingen af udfaldet. For at reducere risikoen for informationsbias foretages i randomiserede undersøgelser ofte blinding af eksponeringsstatus.

### Faktaboks

#### Randomiserede undersøgelser af lægemidlers effekter

##### Styrker

Kontrollerer erkendt og uerkendt *confounding*, herunder *confounding by indication*.  
Standardiseret eksponering og opfølgning.

##### Svagheder

Afspejler ikke nødvendigvis daglig klinisk praksis.  
Relativt små studiepopulationer og kort opfølgningstid, hvilket hindrer undersøgelse af sjældne endepunkter og langtidseffekter.

#### Observationelle studier af lægemidlers effekter

##### Styrker

Afspejler daglig klinisk praksis.  
Mulighed for undersøgelse af sjældne udfald og langtidsopfølgning.

##### Svagheder

*Confounding by indication* kan introducere bias.  
Komplians kan være vanskelig at måle.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Forskelle mellem randomiserede undersøgelser og observationelle studier.

	Randomiserede undersøgelser	Observationelle studier
Baggrund	Standardiseret behandling og observation kan afvige fra klinisk praksis	Daglig klinisk praksis
Etiske overvejelser	Skal overholde etiske krav til human forskning	Ingen interventioner, hvilket begrænser etiske overvejelser
Omkostninger mht. tid og penge pr. person	Høje	Lave
Personer	Udvælgelse af patienter efter strenge inklusions- og eksklusionskriterier	Kan inkludere alle patienter eller anvende inklusions- og eksklusionskriterier
Eksposering	Oftest en eller to interventioner	Ingen begrænsning på antal eksponeringer
Komplians	Kan ofte måles, da patienter følges tæt	Vanskelig at måle direkte
Kontrol af <i>confounding</i>	Randomisering tager højde for erkendt og uerkendt <i>confounding</i> , herunder <i>confounding by indication</i>	Erkendte og målte konfoundere kan kontrolleres, men der er ofte mangel på kliniske oplysninger om sværhedsgrad af sygdom. Uerkendte konfoundere kan medføre bias
Followuptid	Ofte utilstrækkelig til at undersøge langtidseffekter	Ved brug af registerdata kan langtidseffekter ofte undersøges
Endepunkter	a. Standardiseret måling af både hårde og bløde endepunkter, der er defineret af undersøgeren b. Blinding er mulig	a. Baseret på rutineregistrering og begrænset til hårde endepunkter b. Blinding ikke mulig
Sjældne endepunkter	Studiepopulationen er ofte for lille til at vurdere sjældne endepunkter, herunder bivirkninger	I højere grad muligt at undersøge sjældne endepunkter

Studiepopulationerne i randomiserede undersøgelser består – især i den tidlige fase af evalueringen af lægemidlers effekter – overvejende af udvalgte grupper af personer uden væsentlig komorbiditet eller misbrugsproblemer. Behandlings- og kontrolgrupperne bliver dermed mere sammenlignelige, og risikoen for *confounding* og for nonkomplians reduceres [2]. De stramme inklusionskriterier sikrer således høj intern validitet, men kan reducere generaliserbarheden til de mest almindelige brugere af lægemidler, som ofte er ældre personer med betydelig komorbiditet. Generaliserbarheden reduceres yderligere ved, at randomiserede undersøgelser typisk gennemføres under mere standardiserede forhold end vanlig klinisk praksis [3].

Langt hovedparten af randomiserede undersøgelser af lægemidlers effekter er dimensioneret til at påvise gavnlige effekter, og størrelsen af studiepopulationerne er derfor af logistiske og økonomiske årsager relativt små. Da forekomsten af lægemidlers gavnlige effekter er højere end forekomsten af bivirkninger, er det sjældent muligt at undersøge bivirkninger i randomiserede undersøgelser.

For at udnytte randomiseringen og dermed undgå *confounding* skal randomiserede undersøgelser analyseres efter *intention to treat*-princippet dvs. efter intentionen om at behandle og ikke efter, om personer fik den givne behandling (per protokol-analyse). Patienter i interventionsgruppen kan i løbet af undersøgelsesperioden opleve bivirkninger og derfor stoppe med at bruge lægemidlet. Personer i kontrolgruppen kan uden for studiet behandles med lægemidler med samme effekt som interventionen. Denne overkrydsning mellem behandlingsgrupperne kan i en *intention to treat*-analyse medføre undervurdering af en given effekt af interventionen [3].

Veldesignede randomiserede undersøgelser er dyre og tidskrævende at gennemføre. Det har medført, at undersøgelserne langt overvejende gennemføres, når der eksisterer et økonomisk incitament, hvorimod behandlinger uden kommerciel opmærksomhed sjældnere undersøges i et eksperimentelt design. Medikamentel behandling af myokardieinfarkt og humant immundefektvirus (hiv)-infektion er således velundersøgte i randomiserede undersøgelser, mens behandlingen af tuberkulose i langt mindre omfang har været undersøgt i et eksperimentelt design. Endvidere er der en lang række spørgsmål, som af etiske årsager ikke kan undersøges i randomiserede studier, fordi interventionen eller placebo-behandling potentielt har uacceptable konsekvenser.

De nævnte svagheder ved randomiserede undersøgelser har medført, at disse er blevet kritiseret for at have begrænset plads i den daglige kliniske beslutningsproces [3].

#### Ikkeeksperimentelle observationelle studier

Observationelle studier af lægemidlers effekter, der er baseret på eksisterende databaser og registre, er et alternativ med en række fordele i forhold til randomiserede undersøgelser, men observationelle studier har også svagheder.

Store studiepopulationer gør det muligt at undersøge sjældne eksponeringer, effekter og bivirkninger [4]. Hvis data i registre er komplette for en velafgrænset population, repræsenterer de i højere grad daglig klinisk praksis end data fra randomiserede undersøgelser [4]. Således vil identifikation af en studiepopulation i f.eks. det danske Landspatientregister, der defineres ved en given sygdom eller operativt indgreb, i højere grad end randomiserede undersøgelser afspejle klinisk praksis. Brug af prospektivt indsamlede data fra eksisterende

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Eksempler på væsentlige fund fra eksperimentelle og observationelle studier.

	Design	Fund	Reference
Eksperimentelt studie	Randomiseret undersøgelse	COX 2-inhibitorer øger risikoen for kardiovaskulær sygdom	Bresalier et al. N Engl J Med 2005;352:1092-102
Observationelle studier	Kohortestudie	Brug af lavdosisaspirin øger risikoen for blødende ulcus	Sørensen et al. Am J Gastroenterol 2000;95:2218-24
	Case-kontrol-studie	Brug af nonsteriode antiinflammatoriske stoffer tidligt i graviditeten er associeret med øget spontan abortrisiko	Nielsen et al. BMJ 2001;322:266-70
	Tværsnitsundersøgelse	Talidomid øger risikoen for medfødte misdannelser	McBride WG. Lancet 1961;2:1358

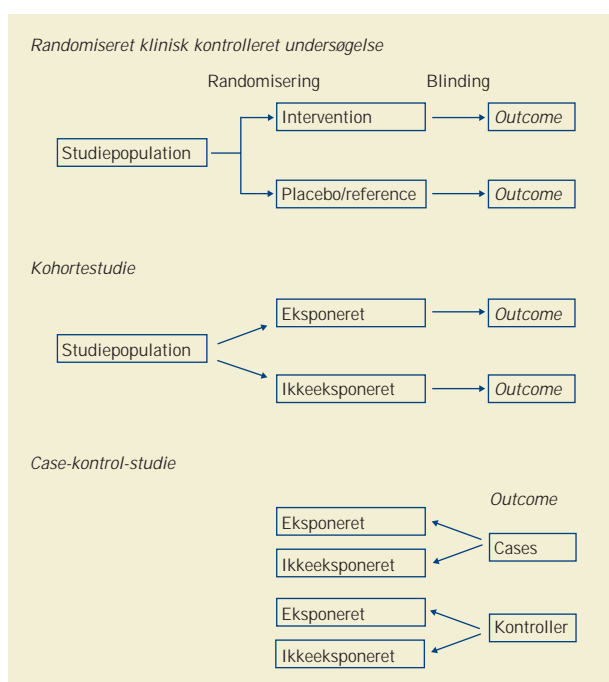
registre reducerer risikoen for en række systematiske fejl primært i form af *recall*-bias og selektionsbias på grund af bortfald. Studierne influerer ikke på anvendelsen af lægemidlerne eller på diagnostik af udfald, hvilket også reducerer risikoen for bias. Endeligt er studierne ikke så resursekrævende med hensyn til tid og økonomi som randomiserede undersøgelser, da de er baseret på allerede indsamlede data.

De væsentligste svagheder ved observationelle studier, der er baseret på registre, er usikkerheden om kvaliteten af data, og validering af de anvendte data bør derfor prioriteres højt. Dataindsamlingen er foregået uden indflydelse fra undersøgeren, hvilket imidlertid kan gøre vurdering af kvaliteten af data vanskelig. Endvidere mangler man ofte kliniske oplysninger på mulige konfoundere som f.eks. livsstilsfaktorer. Anvendelsen af recepter til måling af eksponering illustrerer disse svagheder [5]. Det er vanskeligt at vurdere, hvorvidt personer faktisk indtager medicinen, og hvilken dosis der anvendes, og der mangler oplysning om medicinforbrug under indlæggelse på hospital. Misklassifikation af eksponeringsstatus vil – såfremt den optræder med samme hyppighed i de grupper, som sammenlignes – ofte føre til en undervurdering af en mulig effekt. Lægemiddeldatabaserne indeholder derudover ikke kliniske oplysninger som f.eks. blodprøvesvar, radiografiske undersøgelser, oplysning om sværhedsgrad af sygdom eller livsstilsfaktorer. Disse umålte faktorer kan være potentielle konfoundere i undersøgelser af lægemidlers effekter.

Brugere af et lægemiddel adskiller sig fra ikkebrugere ved tilstedeværelse af den sygdom, som medfører indikation for behandling. I observationelle studier kan det derfor være vanskeligt at skelne mellem effekter af lægemidlet og konsekvenser af den tilgrundliggende sygdom [1]. Forveksling af effekter af lægemidler med sygdomskonsekvenser kaldes *confounding by indication*. Det er kritisk for fortolkningen af observationelle studier af lægemidlers effekter, at denne håndteres korrekt.

Diskussionen om, hvorvidt postmenopausal hormonbehandling reducerer risikoen for hjertesygdom blandt kvinder, illustrerer nogle af svaghederne ved observationelle studier

[6]. I en lang række observationelle studier rapporteredes gavnlige effekter af postmenopausal hormonbehandling, hvorimod efterfølgende randomiserede undersøgelser ikke fandt en sådan sammenhæng. Forskellen mellem eksperimentelle og observationelle studier skyldes, at kvinder som vælger postmenopausal hormonbehandling generelt har sundere livsstil, bedre sundhedsadfærd og dermed en bedre kardiovaskulær risikoprofil end andre kvinder, hvilket man i observationelle studier ikke i tilstrækkelig grad kunne tage højde for [6]. Denne *healthy user effect* er en potentiel årsag til bias i alle observationelle studier af forebyggende lægemidler, f.eks. statiner og lavdosis-aspirin [7]. Gennem anvendelse af *new user designs* kan man i nogen grad tage højde for denne type bias [8], ligesom sensitivitetsanalyser kan anvendes [9].



Studiedesign.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På trods svaghederne har observationelle studier haft væsentlig betydning for anvendelsen af en række lægemidler, f.eks. lavdosisaspirin til forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom og østrogenbehandling til forebyggelse af osteoporose (se også Tabel 2). De relativt få undersøgelser, som har sammenlignet resultater fra randomiserede undersøgelser og observationelle studier af samme problemstilling, finder en tæt men dog ikke perfekt korrelation [10] på trods af de væsentlige forskelle mellem de to studiedesign (Tabel 1).

**Konklusion**

Såvel randomiserede undersøgelser som observationelle studier af lægemidlers effekter har styrker og svagheder. Randomiserede undersøgelser anvendes bedst i undersøgelser af lægemidlers biologiske effekt, mens observationelle studier er nødvendige til undersøgelse af effekter og bivirkninger ved brug i daglig klinisk praksis. Der er således brug for såvel randomiserede undersøgelser som observationelle studier til vurdering af lægemidlers effekter og bivirkninger. Grundig vurdering af de specifikke styrker og svagheder er nødvendig for fortolkningen af disse undersøgelser og dermed for evidensbaseret brug af lægemidler.

Korrespondance: Steffen Christensen, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: sc@dmce.au.dk

Antaget: 21. december 2008

Interessekonflikter: Ingen

**Litteratur**

1. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*, 4th ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2005.
2. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323-37.
3. Sørensen HT, Lash TL, Rothman KJ. Beyond randomized controlled trials: a critical comparison of trials with nonrandomized studies. *Hepatology* 2006;44:1075-82.
4. Sørensen HT. Regional administrative health registers as a resource in clinical epidemiology. A study of options, strengths, limitations and data quality provided with examples of use. *Int J Risk Safety Med* 1997;10:1-22.
5. Gaist D, Sørensen HT, Hallas J. The Danish prescription registries. *Dan Med Bull* 1997;44:445-8.
6. Stampfer M. Commentary: hormones and heart disease: do trials and observational studies address different questions? *Int J Epidemiol* 2004;33:454-5.
7. Thomsen RW. The lesser known effects of statins: benefits on infectious outcomes may be explained by »healthy user« effect. *BMJ* 2006;333:980-1.
8. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915-20.
9. Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:291-303.
10. Concato J. Observational versus experimental studies: What's the evidence for a hierarchy? *NeuroRx* 2004;1:341-7.

## Behandling af demenssygdomme – hvem skal behandles?

Overlæge Steen G. Hasselbalch &  
institutchef Jens Peter Kampmann

Rigshospitalet, Neurocentret, Nationalt Videnscenter for Demens,  
Hukommelsesklinikken, og  
Lægemiddelstyrelsen, Institut for Rationel Farmakoterapi

Sundhedsstyrelsen udgav i maj 2008 en medicinsk teknologivurdering (MTV) vedrørende udredning og behandling af demens [1]. Denne MTV-rapport tog udgangspunkt i en MTV-rapport, som blev gennemført af det svenske MTV-institut, og som forventes snart publiceret [2]. På baggrund af disse rapporter og nylige evidensbaserede retningslinjer [3] gives en status over den medicinske behandling af de hyppigst forekommende demenssygdomme. Der omtales udelukkende behandling med de specifikke demenslægemidler: acetylkolinesterasehæmmere (AChEI) og N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonisten memantin. Det skal understreges, at

medicinsk behandling ikke kan stå alene og altid bør ledsages af anden ikkefarmakologisk behandling, herunder rådgivning, støtte, og sociale tilbud, som i sig selv har vist en effekt på sygdomsforløbet [4].

Ved Alzheimers sygdom (*Alzheimer's disease*, AD), *Lewy body*-demens (*dementia with Lewy bodies*, DLB) og demens ved Parkinsons sygdom (*Parkinson's disease dementia*, PDD) ses bl.a. tab af acetylkolin-producerende nerveceller, og AChEI modvirker effekten af dette tab ved at forsinke nedbrydningen af acetylkolin i synapsespalten. Ved AD ses endvidere en kronisk hyperaktivering af glutamatreceptoren NMDA, og memantin er en partiel antagonist til denne receptor. Ingen kliniske studier af hverken AChEI eller memantin har vist sygdomsmodificerende effekt, og behandlingen med disse midler betragtes som rent symptomatisk (Figur 1).

Fælles for de fremadskridende demenssygdomme er, at de opdeles i tre stadier iflg. *International Statistical Classification of Diseases* (ICD)-10-kriterier for demens [5]: *let* stadie, karakteriseret ved at personen har påvirket dagligt funktionsniveau,