



Analyser av data fra randomiserte studier

MEDISIN OG TALL

EVA SKOVLUND

E-post: eva.skovlund@ntnu.no

Eva Skovlund er professor i medisinsk statistikk ved Institutt for samfunnsmedisin og sykepleie, NTNU, og seniorforsker ved Nasjonalt folkehelseinstitutt.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STIAN LYDERSEN

Stian Lydersen er dr.ing. og professor i medisinsk statistikk ved Regionalt kunnskapssenter for barn og unge – psykisk helse og barnevern (RKBU Midt-Norge) ved Institutt for psykisk helse, NTNU.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

I mange randomiserte forsøk måler man en verdi både før behandling og ved oppfølging. Det er flere måter å analysere slike data på.

I en randomisert studie ble effekten av en lav dose klonidin på plasma-noradrenalin sammenlignet med placebo (1). Vi skal bruke data fra denne studien til å demonstrere forskjellige analysestrategier for randomiserte studier som har målinger utført før behandlingsstart. Vi begrenser oss her til pasienter som har målinger både ved start av studien og etter åtte uker: 52 i klonidingruppen og 48 i placebogruppen.

Analyse av utfall ved åtte uker

En sammenligning av gjennomsnittlig konsentrasjon av plasma-noradrenalin ved åtte uker viser at nivået var gjennomsnittlig 230 pmol/l (95 % konfidensintervall, KI, -31 til 491) lavere i klonidingruppen (tabell 1). Ulempen med å analysere data kun ved åtte uker er at vi ikke utnytter informasjonen som ligger i målingene gjort før behandling.

Tabell 1

Estimert forskjell i plasmakonsentrasjon av noradrenalin (pmol/l) mellom klonidin og placebo etter åtte ukers behandling. Basert på data fra (1).

	Klonidin, gjennomsnitt (SD) (n = 52)	Placebo, gjennomsnitt (SD) (n = 48)	Differanse (95 % KI)	P-verdi
Før behandling	2006 (751)	1974 (780)		32
Analyse				

	Klonidin, gjennomsnitt (SD) (n = 52)	Placebo, gjennomsnitt (SD) (n = 48)	Differanse (95 % KI)	P-verdi
Etter 8 uker	1490 (604)	1720 (709)	230 (-31 til 491)	0,083
Endring	515 (712)	253 (620)	262 (-4 til 528)	0,053
Kovariansanalyse			246 (29 til 462)	0,026

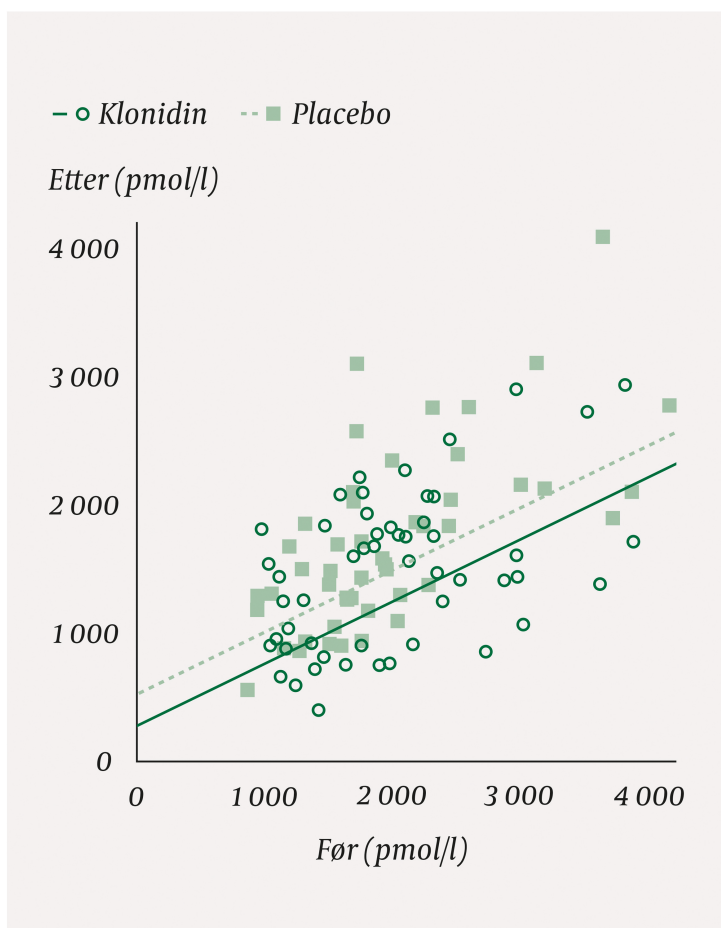
Analyse av endring

Et alternativ er å beregne differansen for hver pasient og sammenligne endringen mellom behandlingsgruppene. I eksemplet er reduksjonen 262 pmol/l (KI -4 til 528) større med klonidin sammenlignet med placebo (tabell 1). Hvis gjennomsnittsverdien før behandling er identisk i de to gruppene, vil den estimerte forskjellen i endring være lik forskjellen ved åtte uker, men konfidensintervall og p-verdi blir forskjellige med de to analysemetodene. Dersom korrelasjonen mellom målinger før og etter er høy, vil en analyse av endring medføre redusert variabilitet og dermed smalere konfidensintervall og lavere p-verdi. Analyse av endring gir altså bedre utnyttelse av data enn bare analyse av utfall etter åtte uker.

En analyse av prosentvis endring fra utgangsverdien vil som regel gi lavere teststyrke og leder ofte til ikke-normalfordelte data (2). På grunn av regresjon mot gjennomsnittet (3) er verken analyse av prosentvis endring eller absolutt endring egnet til å håndtere situasjoner hvor det er forskjell i utgangsverdi mellom de to gruppene, slik som i vårt eksempel.

Kovariansanalyse

Kovariansanalyse (også kjent som ANCOVA, analysis of covariance) er en variant av lineær regresjon som estimerer parallelle regresjonslinjer for sammenhengen mellom før- og etter-verdi i hver av gruppene (figur 1). Estimert effekt av behandling er den loddrette avstanden mellom de to regresjonslinjene. I vårt eksempel er den estimerte effekten av klonidin 246 pmol/l (KI 29 til 462) (tabell 1).



Figur 1 Plasmakonsentrasjon av noradrenalin (pmol/l) før og etter åtte ukers behandling med klonidin (sirkler, $n = 52$) og placebo (kvadrater, $n = 48$) samt tilpassede regresjonslinjer (hhv. heltrukket og stiplet) fra kovariansanalyse. Basert på data fra (1).

Hvis det er forskjell mellom gruppene før behandling, slik som i vårt eksempel, der klonidigruppen har litt høyere gjennomsnitt enn placebogruppen, vil estimert effekt av behandling bli for liten dersom vi bare analyserer målinger etter behandling og for stor dersom vi bare analyserer endring. I en kovariansanalyse justeres imidlertid hver pasients etter-verdi for før-verdien. Estimaten blir dermed upåvirket av forskjeller i utgangsverdi.

Kovariansanalyse har generelt høyere statistisk styrke enn andre metoder (2), og har også den fordel at modellen kan utvides til å inkludere flere prognostiske faktorer.

Anbefaling

Vår generelle anbefaling for randomiserte studier med måling av utgangsverdien i tillegg til utfallsmålet, er å velge kovariansanalyse. Hvis korrelasjonen mellom målingene før og etter er høy, kan analyse av endring være et godt alternativ. Uansett valg av strategi må antagelser om uavhengighet, tilnærmet normalfordeling og relativt like standardavvik i de to gruppene være oppfylt. Og sist, men ikke minst: Analysemetoden må beskrives i protokollen og ikke velges i etterkant basert på hvilken som gir den laveste p-verdien.

LITTERATUR:

1. Fagermoen E, Sulheim D, Winger A et al. Effects of low-dose clonidine on cardiovascular and autonomic variables in adolescents with chronic fatigue: a randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2015; 15: 117. [PubMed][CrossRef]
2. Vickers AJ. The use of percentage change from baseline as an outcome in a controlled trial is statistically inefficient: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2001; 1: 6. [PubMed][CrossRef]
3. Bland JM, Altman DG. Some examples of regression towards the mean. *BMJ* 1994; 309: 780. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 20. november 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0642
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no