

Registerdata versus RCT: Kjerrevei kontra høyhastighetstog?

Vinjar Fønnebø
Professor, forebyggende medisin
Instituttleder, IKM
UiT Norges arktiske universitet

Seniorrådgiver, SKDE

Klinisk forskning i det 19. århundre

- Kumulativ erfaring
 - Erfarne klinikers erfaringer
 - Erfaringer fra erfarne kolleger
- Kunnskapen ble utviklet “case-by-case”
 - Pasientnær
- Tre hovedutfordringer
 - Konteksten var (og er) hierarkisk
 - De eldste vet best
 - Få eller ingen langtidsendepunkter
 - Vanskelig å oppdage bivirkninger eller pasientskader

Kunnskapsbasert klinisk praksis

Ernest Amory Codman (1869-1940)

“The End Result Idea” fra 1910.



End result idea

- The end result idea is
 - “merely the common-sense notion that every hospital should follow every patient it treats, long enough to determine whether or not the treatment has been successful, and then to inquire “if not, why not?” with a view to preventing a similar failure in the future.”

THE MASS GEN TO MED SCIENCE DR
FOR HER VERY EXISTENCE
FOR ALL HER EXPERT LABOR
AND MUCH MORE

WONDER IF CLINICAL TRUTH
IS INCOMPATIBLE WITH MEDICAL SCIENCE?
COULD MY CLINICAL PROFESSORS MAKE
A LIVING WITHOUT HUMBBUG?

BILL HEAD
THE COMMUNITY TO
MASS GEN - HOSPITAL DE
DEMONSTRATION ANESTHESIA
PRACTICAL SOCIAL SERVICE
PROBABLY FROM SERVICE
BY THE END RESULT SYSTEM



THE BACK BAY GOLDEN GOOSE OSTRICH.

Codmans skjebne

- Codman received no appreciation during his lifetime.
- He was ostracized by many of his peers
- He received no patient referrals
- He had few patients and little income.
- When he died, he was too poor to afford a headstone and was buried in an unmarked grave.
- However, Codman realized he was ahead of his time and thought that future generations would appreciate his end result ideas.

Så kom penicillin

Behandlingen virket hver gang

Ny idé

- Fokuset for klinikere flyttet seg fra pasientene til behandlinger
- Behandlinger “virket” eller “virket ikke” (penicillin)

Virkeligheten var dessverre ikke så enkel

- Alt var ikke så enkelt som penicillin
- Man lanserte at effekt kunne (og skulle) etableres på gruppenivå (RCT).
 - Biostatistikk var vel etablert
- Man anså effekt av en behandling til å være at en statistisk test konkluderte med at det på befolkningsnivå høyst sannsynlig var en ikke-null effekt.
- MEN, kan resultater på gruppenivå appliseres til individer??

John Heron (1986)

*“The main technical limitation of clinical trial methodology is that it assumes the homogeneity of the research populations which it studies. It is looking for similarities of response to a treatment but it does this in a way which obscures differences of response. **The assumption of homogeneity is enshrined in the use of averages and the statistics based on their comparison...For the individuals in the trial a comparison of means may hide much more than it reveals.**”*

NIH 2014

NIH exceptional responders to cancer therapy study launched

EDITOR'S CHOICE

The Exceptional Responders Initiative: Feasibility of a National Cancer Institute Pilot Study FREE

Barbara A Conley, MD, Lou Staudt, MD, PhD, Naoko Takebe, MD, PhD, David A Wheeler, PhD, Linghua Wang, PhD, Maria F Cardenas, BS, Viktoriya Korchina, MS, Jean Claude Zenklusen, PhD, Lisa M McShane, PhD, James V Tricoli, PhD ... [Show more](#)

JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 113, Issue 1, January 2021, Pages 27–37, <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa061>

Published: 27 April 2020 **Article history** ▼

Selv RCTene var forvirrende

- Heterogenitet
 - Personlige forhold
 - Sykdomsmanifestasjoner
 - Komorbiditet
 - Respons til behandling generelt
- Enkle “virker/virker ikke” løsninger manglet fremdeles
- Løsningen: Systematiske oversikter og meta-analyser

Klinisk forskning i det 21. århundre

- Tre hovedutfordringer
 - Konteksten var (og er) hierarkisk
 - Nå, evidenspyramiden med pasientnærhet aller nederst!!
 - Få eller ingen langtidsendepunkter
 - Vanskelig å oppdage bivirkninger eller pasientskader

Lignende utfordringer

- Tre hoved-utfordringer fra det 19. århundre
 - Konteksten var (og er) hierarkisk
 - De eldste vet best
 - Få eller ingen langtidsendepunkter
 - Vanskelig å oppdage bivirkninger eller pasientskader

- Tre hoved-utfordringer fra det 21. århundre
 - Konteksten var (og er) hierarkisk
 - Evidenspyramiden
 - Få eller ingen langtidsendepunkter
 - Vanskelig å oppdage bivirkninger eller pasientskader

Codman var ikke så dum

- The end result idea is
 - “merely the common-sense notion that **every hospital should follow every patient** it treats, long enough to determine whether or not the treatment has been successful, and then to inquire “if not, why not?” with a view to preventing a similar failure in the future.”



Codman var ikke så dum

- The end result idea is
 - “merely the common-sense notion that **every hospital should follow every patient** it treats, **long enough to determine whether or not the treatment has been successful**, and then to inquire “if not, why not?” with a view to preventing a similar failure in the future.”



Codman var ikke så dum

- The end result idea is
 - “merely the common-sense notion that **every hospital should follow every patient** it treats, **long enough to determine whether or not the treatment has been successful**, and then to inquire “**if not, why not?**” with a view to preventing a similar failure in the future.”



Er dette praktisk mulig?

Evidence-Based Medicine in the EMR Era

- 13 år gammel pike med SLE (Lupus)
- Rimig
- Inge
- Inge

Stanford Translational Research
 Integrated Database Environment
 (STRIDE)

- Hva gjør man da?

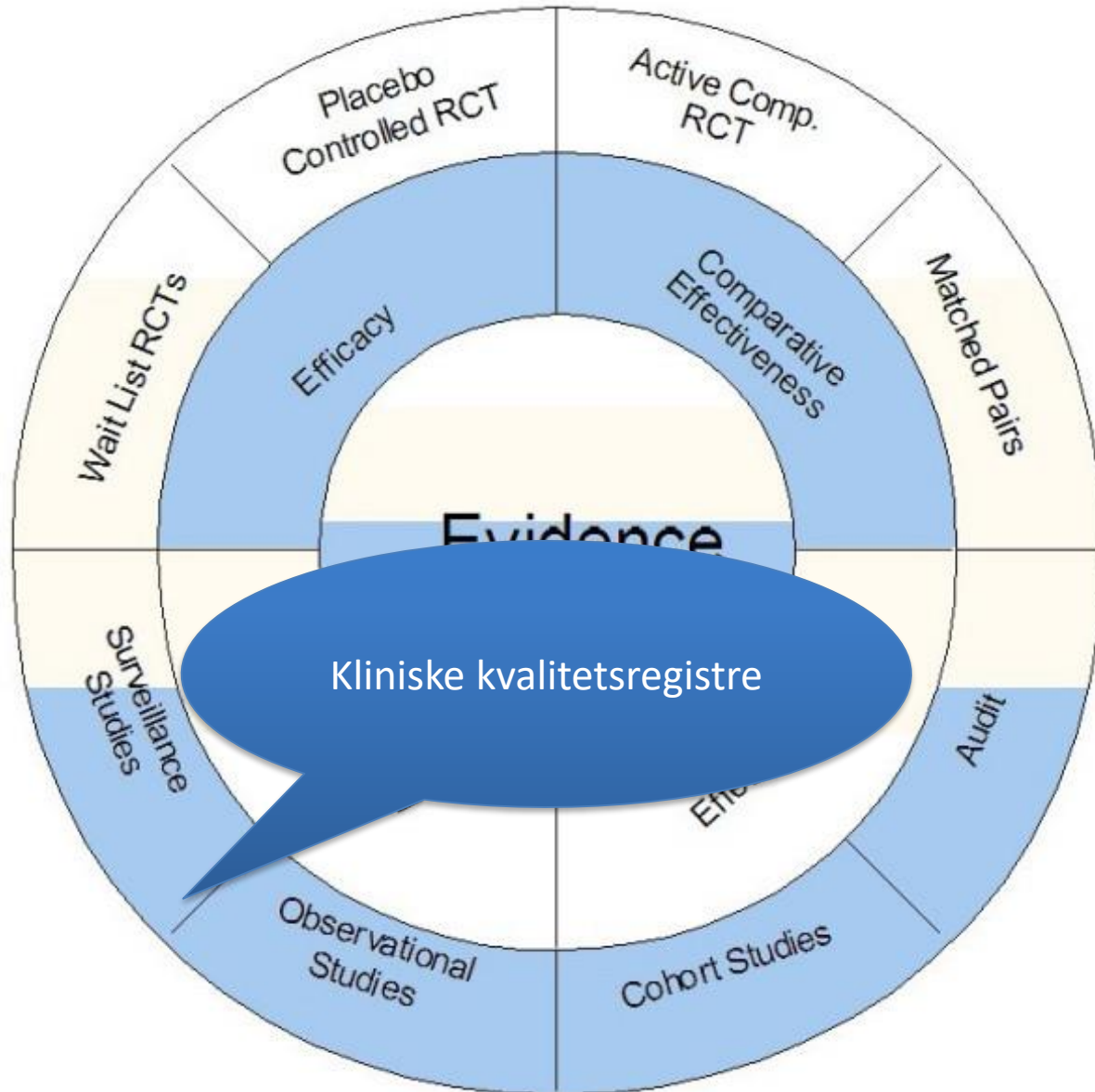
| Outcome | Search terms | no./total no (%) | Risk ratio (95% CI) |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|---------------------|
| Thrombosis | "Thrombus," "Thrombosis," "Blood clot" | 10/98 (10) | Not applicable |
| Thrombosis risk factor | | | |
| Heavy proteinuria (>2.5 g per deciliter) | | | |
| Present at any time | "Nephrosis," "Nephrotic," "Proteinuria" | 8/36 (22) | 7.8 (1.7–50) |
| Present >60 days | "Urine protein" | 7/23 (30) | 14.7 (3.3–96) |
| Pancreatitis | "Pancreatitis," "Lipase" | 5/8 (63) | 11.8 (3.8–27) |
| Antiphospholipid antibodies | "Aspirin" | 6/51 (12) | 1.0 (0.3–3.7) |

Er kliniske kvalitetsregistre Kinderegget vi trenger?

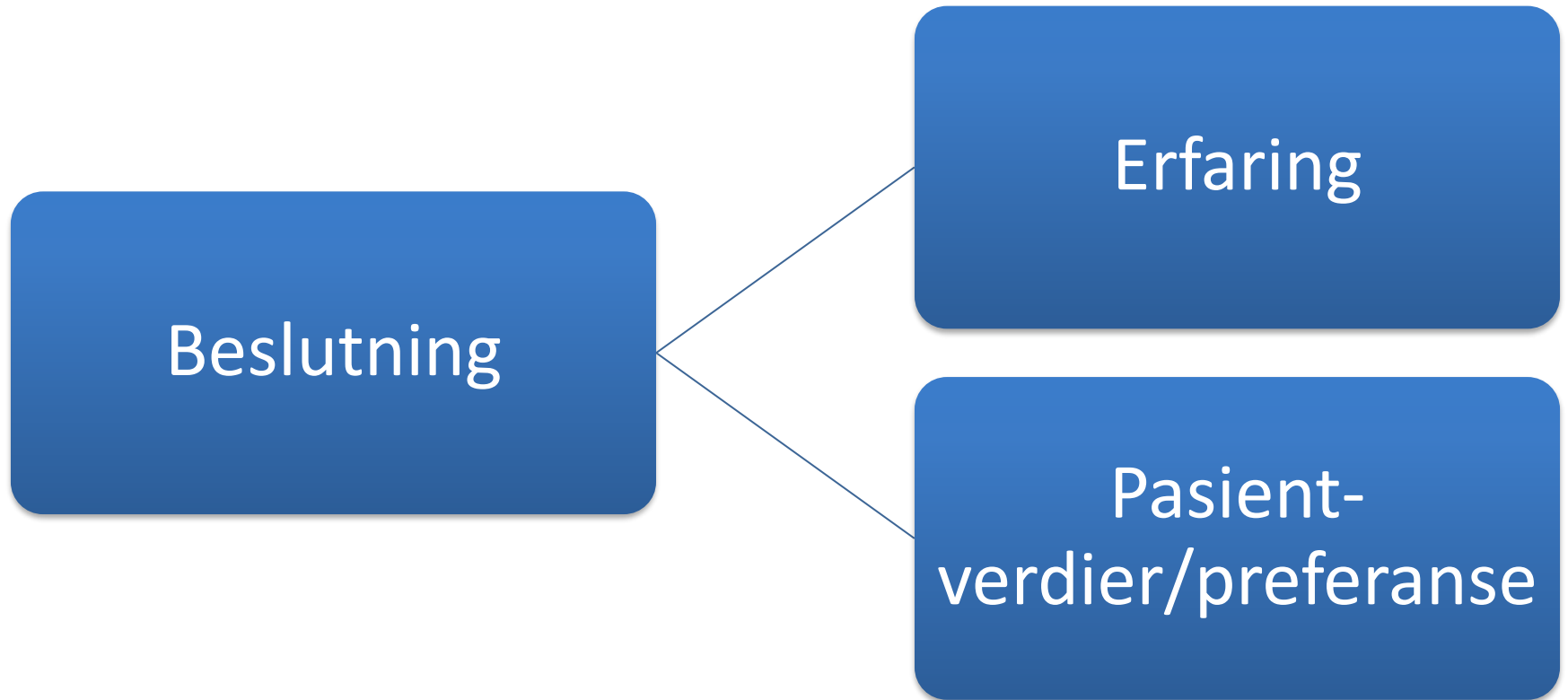
- Dataene som foreligger er non-hierarkiske
- De kliniske kvalitetsregistre fastsetter relevante kliniske (langtids)endepunkter
- Rimelig enkelt å oppdage bivirkninger eller pasientskader (Alle pasientene bidrar med data)

Har da RCTene mistet sin verdi?

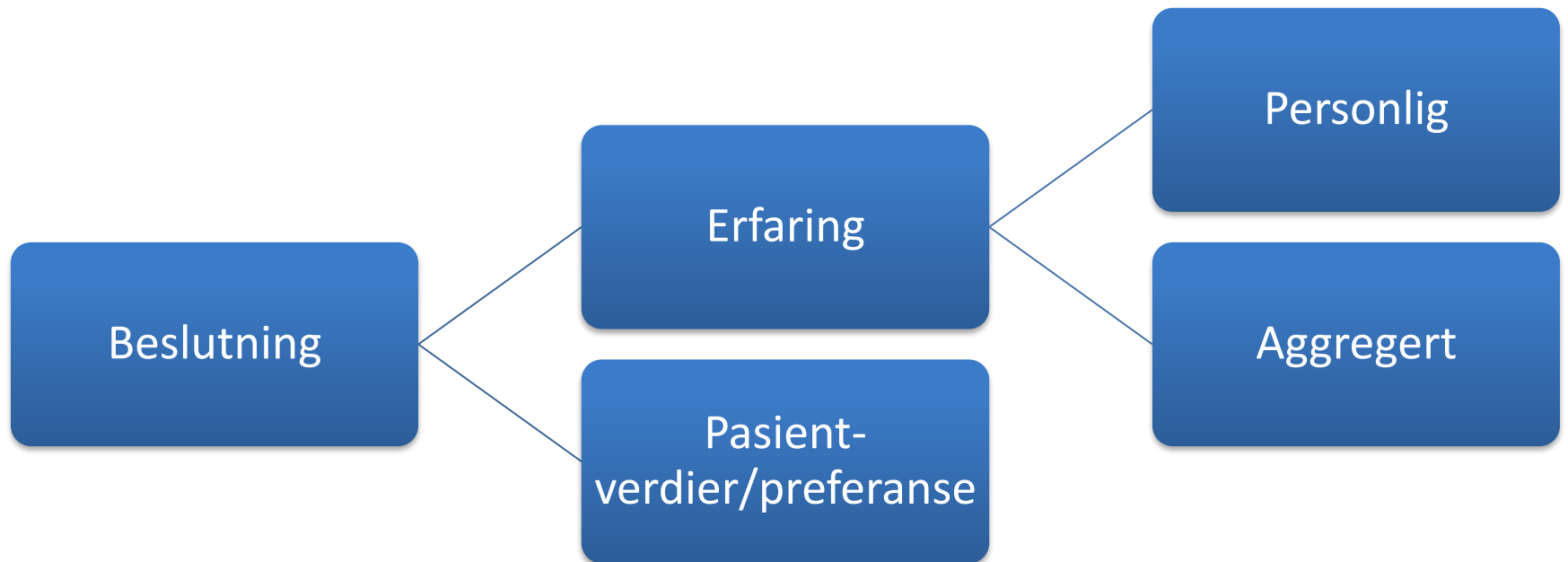
Sirkulært, ikke hierarkisk



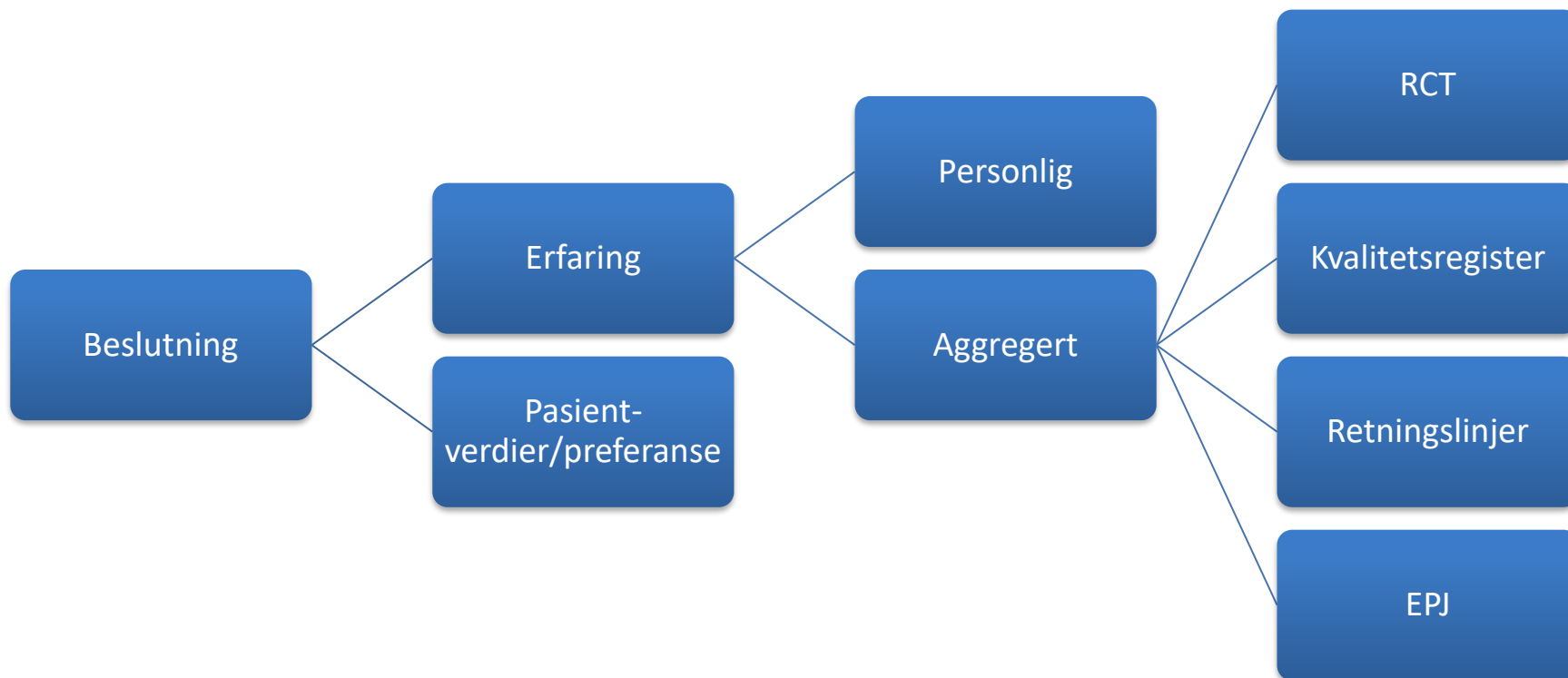
Evidensbaserte kliniske beslutninger



Kliniske beslutninger



Kliniske beslutninger

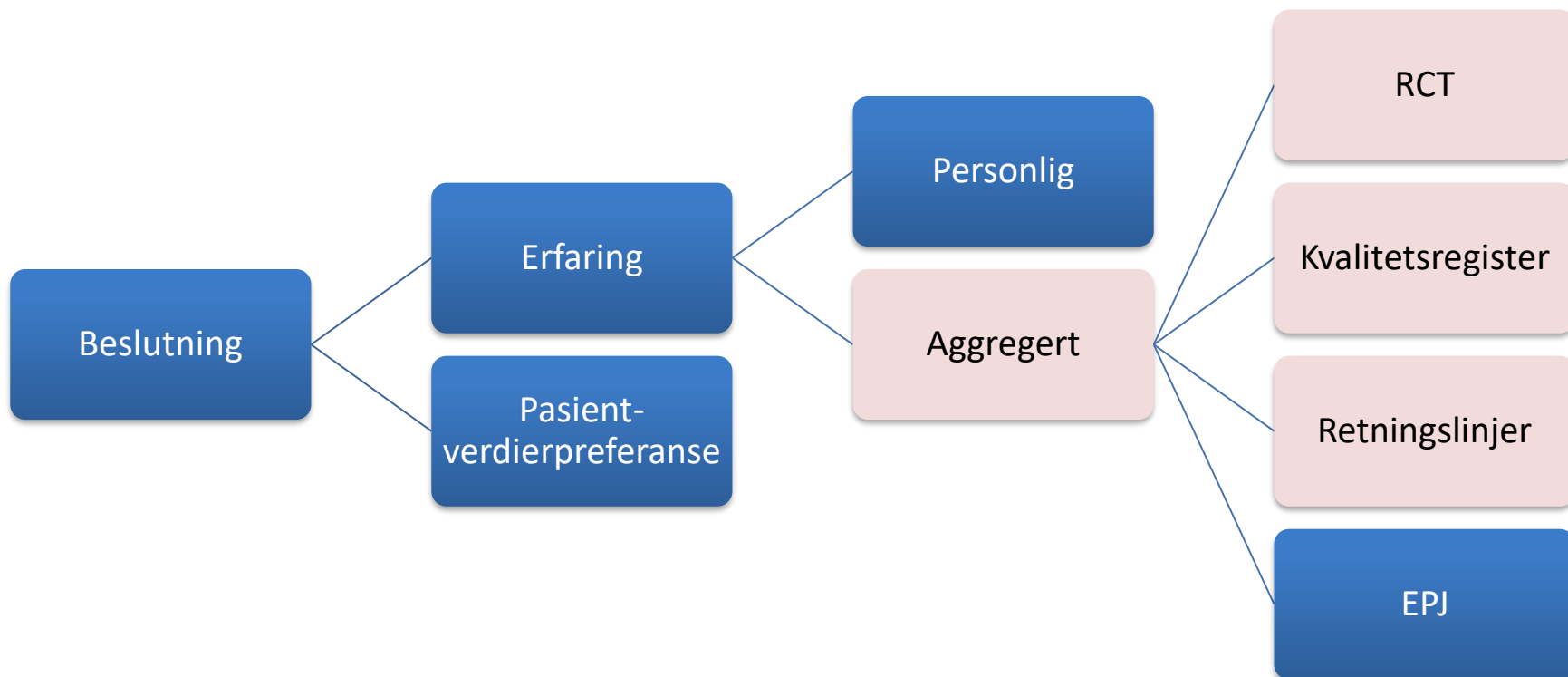


Hva trenger klinikerer?

- Informasjon
 - Diagnose
 - Behandlingsopsjoner
 - Endepunkter



Kliniske beslutninger



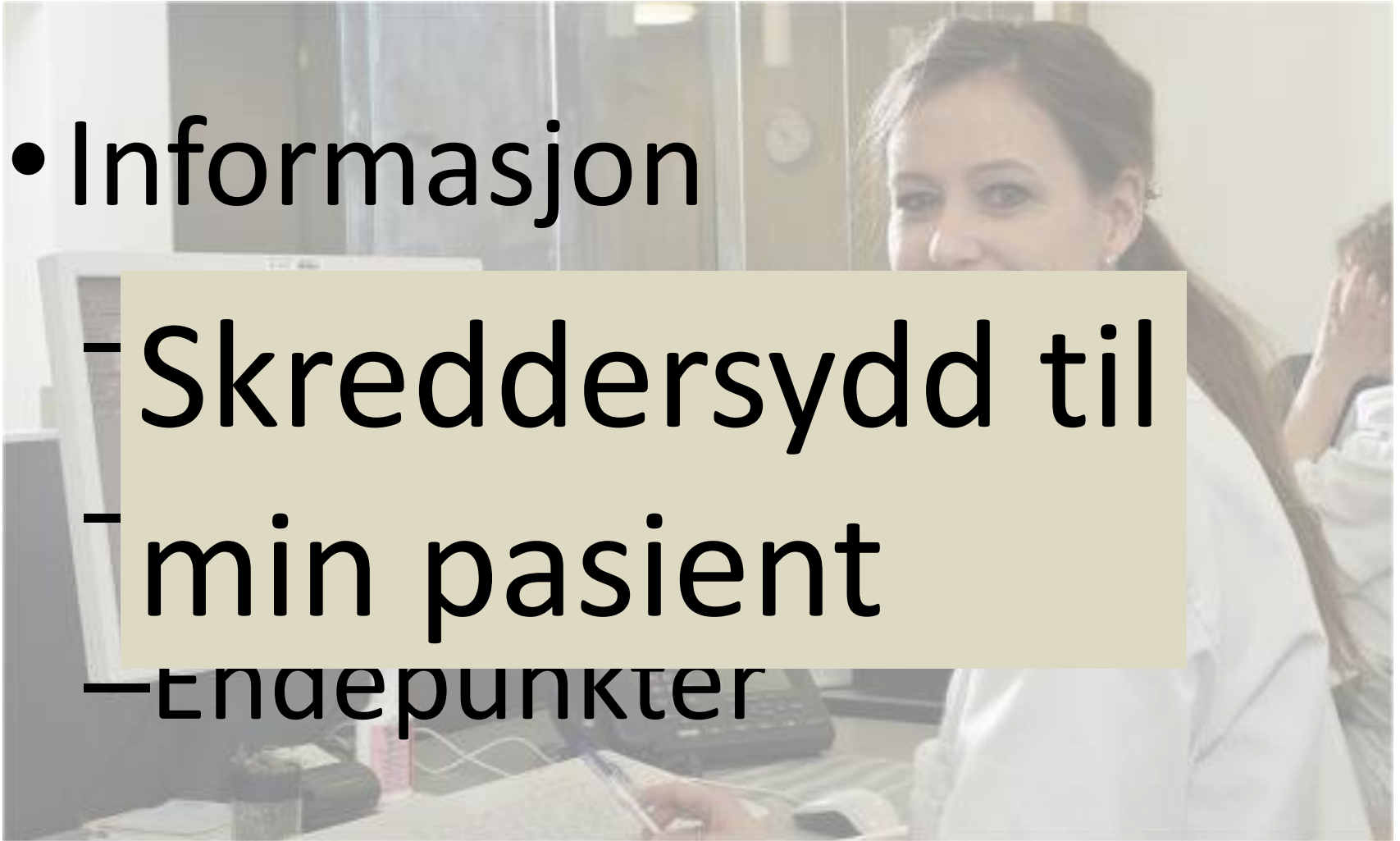
Hva trenger klinikeren?

- Informasjon

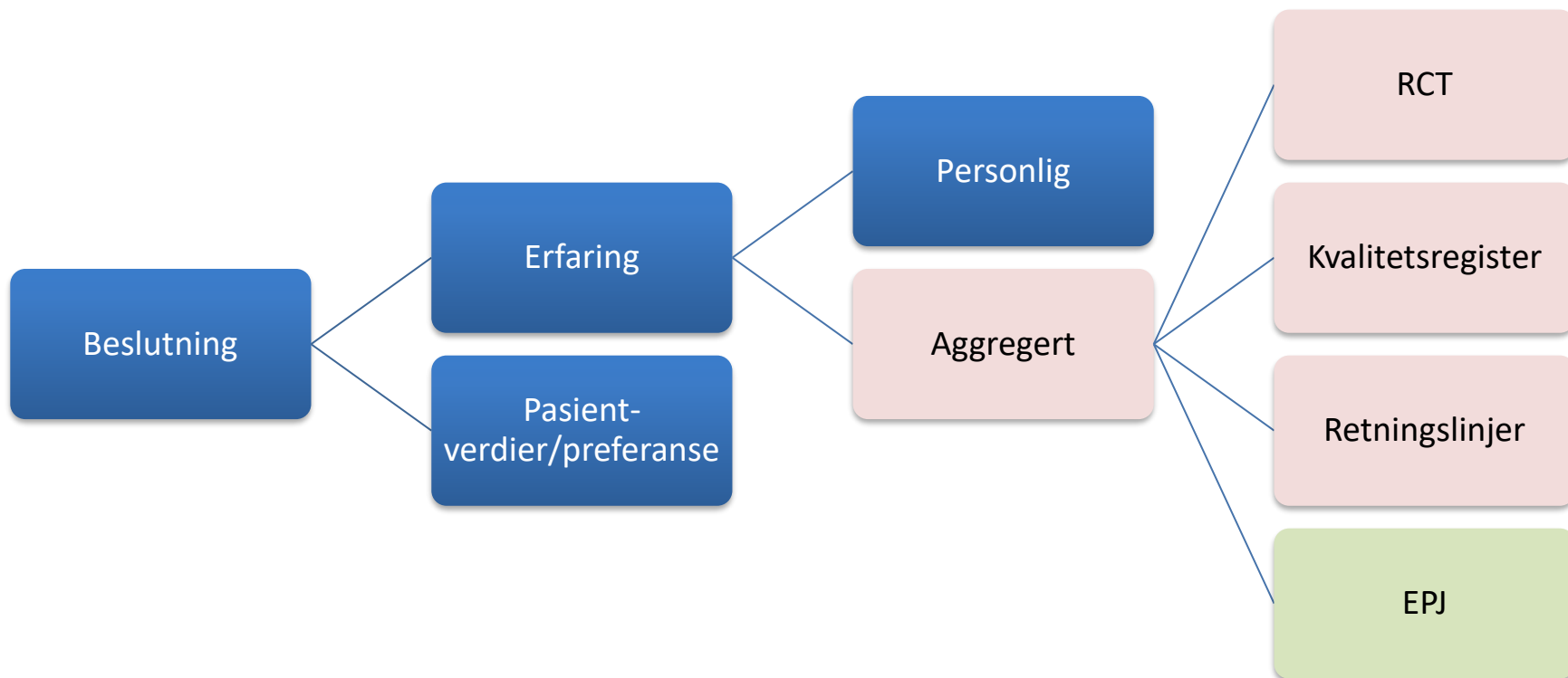
- Skreddersydd til

- min pasient

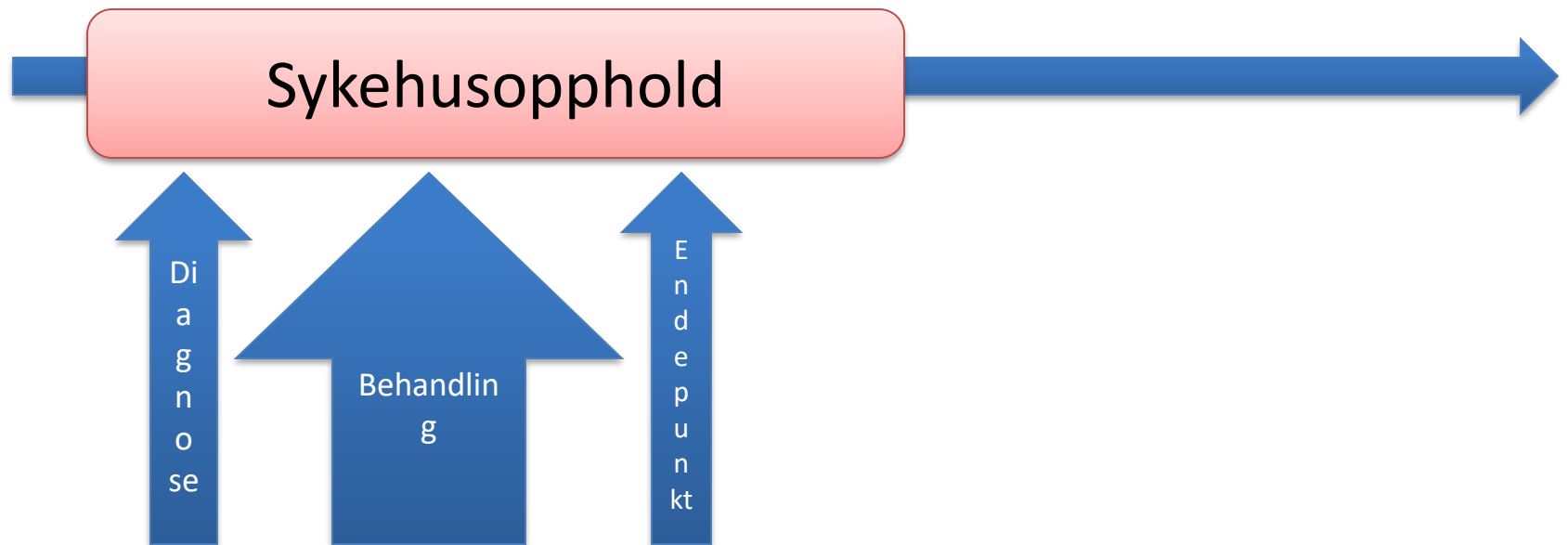
- Endepunkter



Kliniske beslutninger



Klinisk forløp



Største utfordring for EPJ

- Endepunkter i sykehus
 - Liten utfordring
- Endepunkter utenfor sykehus
 - STOR utfordring

Veien til målet

- Kjerrevei
 - Går innom alle små veipunkter på reisen.
 - Tar med deg erfaring fra mange aktører.
 - Blir bedre kjent med målet jo nærmere du kommer.
 - Har hatt tid til å tenke og reflektere underveis
 - Er «moden» når du er framme
 - Men, kanskje verden har forandret seg for mye når du er framme
- Høyhastighetstog
 - Punkt til punkt, kanskje et stopp
 - Prigittet like raske medpassasjerer
 - Liten tid til «second» og «third» thoughts
 - Er ikke sikker på om du er klar til den nye kontekst
 - Men, det gikk fort!!

Takk for oppmerksomheten