

Randomiserte kontrollerte forsøk i klinisk rusmiddelforskning – vitenskapelig hybris?

AV EDLE RAVNDAL

Debatten omkring nytten av randomiserte, kontrollerte forsøk (RTC) i klinisk rusmiddelforskning synes ikke lenger bare å være en diskurs innen spesielle forskningsmiljøer, men begynner etter hvert å gjøre seg gjeldende på flere nivåer innen rusfeltet. Dette er en positiv utvikling siden såkalt kunnskapsbasert forskning mer og mer synes å danne grunnlaget for viktige helsepolitiske valg med konsekvenser for både klienter og behandlere.

I kjølvannet av Kunnskapssenterets rapport om Medikamentell behandling av opiatavhengighet inviterer Utposten i dette nummeret til debatt om nettopp nytten av kunnskaper fra RCT, i dette tilfellet i forhold til behandlingen av klienter i legemiddellassert rehabilitering ved opioidavhengighet (LAR). Brelin leverer et meget følelseladet innlegg mot Kunnskapssenterets rapport, hvor hans opphisselse rettes både mot rapportens utførelse og dens resultater. Det er fint at praktikere setter seg inn i slike rapporter, men det er noe overraskende at viljen/evnen til å forstå de metodene som er brukt i rapporten er så mangelfull, og at det er Kunnskapssenteret som får skylden for at RCT-forskningen på dette feltet er så mangelfull. Som forsker og medlem i arbeidsgruppa for utarbeidelse av nasjonale faglige retningslinjer for LAR-behandling har jeg selv gått nøye igjennom rapporten. Ut fra de strenge metodiske krav som stilles til meta-analyser er rapporten forbillig skrevet. Den begrunner klart hvorfor ikke flere studier er tatt med og hvorfor de ikke kan gi noen klare svar på alle de spørsmålene både Brelin og vi andre gjerne skulle hatt mer sikker kunnskap om. Men det er faktisk *ikke* Kunnskapssenterets skyld at RCT studier i så liten grad egner seg til å gi klare svar på så komplekse problemer som behandling av rusmiddelproblemer ofte er, enten det gjelder LAR eller annen type behandling. Sannsynligvis er dette grunnen til at så få metodisk holdbare RCT-studier finnes på dette feltet. Slik sett retter Brelin sin kritikk mot feil instans.

Hovedproblemet oppstår heller når helsepolitikere og fagfolk noe naivt tror at RCT, som metode innen klinisk rusmiddelforskning, skal kunne si oss noe mer sikkert om utfallet av behandling enn det andre metoder kan. De fleste metoder har sine svakheter – også RCT – og særlig når mange mener at nettopp et RCT-design skal kunne gi sikre



Edle Ravndal

Ansatt som forsker på Statens institutt for rusmiddelforskning (SIRUS) og professor II på Seksjon for kliniske rusproblemer (SKR), UiO. Er utdannet sosiolog, og har arbeidet med behandlingsforskning på rusfeltet i 30 år. Har vært prosjektleder for flere større behandlingsstudier på rusfeltet hvor stoffmisbrukere i både døgningstasjon, polikliniske tiltak og i LAR-behandling har blitt fulgt opp over flere år.

svar på *effekten* av rusmiddelbehandling. Hva er så problemene med denne metoden i forhold til evaluering av behandling av rusmiddelmisbruk?

Som kjent har RCT lenge vært «gullstandarden» innen medisinsk forskning i forhold til å evaluere nytten av nye medisiner, og som sådan er metoden velegnet. Men for å evaluere *psykososial* behandling, som jo rusbehandling som oftest er, det være seg med eller uten metadon/subutex, synes denne tilnærmingen lite gunstig. Metodikken i RCT er opprinnelig laget for klinisk laboratorieforskning basert på naturvitenskapelig teori. To grupper sammenlignes, eksperiment- og kontrollgruppen, som skal være tilfeldig og dermed likt sammensatt (randomisert). Kontrollgruppen får ikke behandling, eller eventuelt placebomidler, som skal være terapeutisk troverdige. Klientene bør ha bare *en* lidelse som intervensjonen er rettet inn mot. Antall klienter som inngår i studien skal være stort nok til å gi statistiske pålitelige svar, og behandleren skal helst ikke vite hvilken behandling den enkelte klient får («double blind»).

Problemene med å anvende denne typen metodikk i undersøkelser av rusmiddelbehandling er mange, og jeg vil nevne de mest sentrale. For det første er det forskjell på klienter som sier ja til å delta i slike undersøkelser og de som ikke vil, og dermed er faren for skjeve utvalg stor. Dette er vist i flere større RCT-studier. For det andre er frafall av klienter i rusbehandling et stort problem, og særlig i denne typen undersøkelser. Ofte vil frafallet være så stort at utfallet av undersøkelsene blir meget usikre. For det tredje trenger mange rusklienter ulike støtte- og behandlingstiltak *samtidig* slik at *en* spesifikk intervensjon ikke er tilstrekkelig som hjelp. Det vil også være etisk uforsvarlig å nekte klienter å søke annen form for hjelp/omsorg i

observasjonsperioden som det kontrollerte eksperimentet pågår. Et viktig problem er også at et forsøk/tiltak som kan virke under ideelle forhold, kan ha en helt annen virkning når det blir satt ut i det «virkelige liv».

Rusbehandling har også elementer av samtaler og annen psykososial påvirkning som det er vanskelig å standardisere tilstrekkelig til at sammenligning er mulig. Et hoveddilemma i forhold til det kontrollerte eksperimentet er at terapeuter/behandlere er mer innrettet på å forstå gruppeprosesser og enkelttilfeller, og å delta i forandringsprosesser, enn i å bistå i undersøkelser av behandlingseffekt. De jobber med såkalte «tykke beskrivelser» av sine klienter, beskrivelser som ofte avdekker komplekse og inkonsistente mønstre. Behandlingen retter seg like mye mot grupper som mot enkeltindivider, og den kan like godt være orientert mot praksis (jfr. arbeidstrening, botrening) som mot språklig forståelse, (jfr. innsikter i egen livshistorie). Terapi og behandling handler først og fremst om tillit, kommunikasjon, læring, om valg og ansvar, det vil si størrelser og verdier som i liten grad lar seg randomisere og kontrollere i eksperimenter.

Det er også et problem at i personlige forandringsprosesser kan for eksempel spesielle ytre hendelser (graviditet, religiøs omvendelse, arbeid etc.) spille en avgjørende rolle i forløpet av behandlingen. Ytre livshendelser kan sette i gang indre forandringer, og slike ytre og indre forandringer er ofte koblet sammen på en sirkulær måte hvor det er umulig å fastslå hva som er årsak og virkning. Å fange opp slike endringer og hvordan de virker inn på utfallet av behandlingen i en RCT-studie vil være særdeles vanskelig.

Det er også et spørsmål om resultatene fra det kontrollerte eksperiment i det hele tatt lar seg forene med en god behandlingssituasjon. Poenget med eksperimenter er *replikasjon*, eller gjentakelse. Men for mange terapeutiske prosesser er det rett og slett ikke noe poeng i en «streng» form for replikasjon. Hvor aktuelt er det for eksempel at den behandlingen som passer Eva på et sted i hennes ruskarriere også skal passe Kari like godt – som både har andre problemer og er et annet sted i sin ruskarriere? Meneskelige forandringer foregår som kjent sjelden i lukkede rom som er en forutsetning i kontrollerte eksperimenter.

Alle disse faktorene gjør selvsagt at det finnes meget få metodisk holdbare RCT-studier innen rusbehandling, enten det gjelder LAR eller annen behandling. Når en samtidig vet om alle metodiske svakheter som også ofte følger meta-analyser, det vil si større oppsummeringer/analyser av primærstudier, er det all grunn til å stille seg spørsmålet om det er denne typen forskning vi kan lære mest av i forhold til å

forbedre klinisk praksis – og det gjelder også på LAR-feltet. Selv mener jeg at forskning på behandling av et så sammensatt problem som et rusproblem ofte er, krever langt mer komplekse metodiske tilnærminger enn det et RCT-design kan tilby, og at ved bruk av resultater fra kun RCT-studier, kan vi lett komme i skade for kun å fokusere på løsevine biter av et langt større problemkompleks. Overførbarheten av slike funn til den kliniske hverdag vil slik være et problem.

I denne sammenhengen viser UKATT-studien (UK Alcohol Treatment Trial), som er en vel gjennomført RCT-studie, hvordan resultatene falt ut på samme måte som en rekke andre RCT-studier på alkoholfeltet, inkludert Project MATCH: nemlig at resultatene fra ulike behandlingsintervensjoner kommer meget likt ut (Orford et al. 2006). Det samme er funnet i rekke RCT-studier på psykoterapifeltet (Luborsky et al. 2002). Det interessante med UKATT-studien er forøvrig at forskerne kombinerte sin RCT-tilnærming med en rekke kvalitative oppfølgingsintervjuer av en undergruppe av utvalget tre og tolv måneder etter behandling. Det var disse dataene som ga forskerne god innsikt i hva som skjedde av endringer i forbindelse med hele behandlingsprosessen, fra henvisningstidspunktet, til inntak til behandlingen, selve behandlingen og til viktige faktorer som påvirket deltagerne etter behandlingen var avsluttet. Alle disse faktorene til sammen var det som best kunne forklare om det skjedde vesentlige endringer i forhold til alkoholbruken eller ikke. Lærdommen er at behandling av rusproblemer ikke foregår i et tomrom, hvor kun enkle terapeutiske intervensjoner spiller en rolle, men i et komplekst samspill mellom mange ulike faktorer både i og utenfor selve behandlingen.

Evidensbasert forskning er blitt det nye paradigme som etterstrebes på de fleste felt innen helse- og sosialsektoren, også på rusfeltet. Denne forskningen har til hensikt å akkumulere såkalte «objektive» kunnskaper om effekten av ulike intervensjoner. I de fleste land danner denne typen kunnskapsoppsummeringer i større og større grad grunnlaget for en nasjonal helsepolitikk og for helsefaglige retningslinjer innen en rekke felt. Ikke bare klinisk praksis blir påvirket, men også hvilken type forskning som prioriteres og hva ressursene brukes til. Selv om deler av denne utviklingen på noen felt innen helse- og sosialsektoren kan være positiv, er det all grunn til å være kritisk til en ensidig bruk av denne typen metodetilnærming på andre. Om det er mange metodeproblemer i behandlingsforskningen på rusfeltet ved bruk av kvalitative tilnærminger og ved naturalistiske forløpsundersøkelser, er det ikke færre ved bruk av RCT og meta-analyser, de er bare av en annen karakter (Wilson 2000; Hesse 2002; Hesse & Fridell 2006; Lambert et al. 2006; Goldenberg 2006). I et av de siste

nummer av Social Science & Medicine er Goldenberg (2006) relativt skarp i sin kritikk. Hun skriver: «The appeal to the authority of evidence that characterizes evidence-based practices does not *increase* objectivity but rather *obscures* the subjective elements that inescapably enter all forms of human inquiry».

For å bedre behandlingstilbudene for rusmisbrukere, som bør være det overordnede målet med forskningen på feltet, tror jeg fortsatt vi har mye å lære av både kvalitative studier og naturalistiske forløpsundersøkelser – og kanskje vi på rusfeltet i lengden ville stå oss på å vise noe ydmykhet i forhold til hva vi kan lære om rusbehandling ved å bruke RCT og meta-analyser som fremste analyseredskaper i forskningen?

Avslutningsvis viser jeg til en nylig publisert IRIS-rapport (Lie & Nesvåg 2006) som også er en kunnskapsoppsummering, men som *ikke* er basert på RCT studier. Denne rapporten ble laget på bestilling av samme arbeidsgruppe som bestilte rapporten fra Kunnskapssenteret, og er en forskningsoppsummering av betydningen av psykososiale tiltak i behandling av opioidavhengige i substitusjonsbehandling. Heller ikke her er konklusjonene entydige i hva som er best klinisk praksis, men den gir kanskje leseren litt mer innsikt i hvor vanskelig forskningen på dette feltet er og hva forskjellige undersøkelser med mange ulike metoder konkluderer med.

Referanser:

- Goldenberg M.J. On evidence and evidence-based medicine: Lessons from the philosophy of science. *Social Science & Medicine*; 2006, 62: 2621–2632.
- Hesse M. Metaanalyser som grunnlag for evidensbasert misbrugsbehandling. *Nordisk Alkohol- & Narkotikatidsskrift*; 2002, 19: 364–377.
- Hesse M, Fridell M. Psykososiale intervensjoner i stoffri behandling for opiatmisbruk. *NAT*; 2006, 2–3: 113–125.
- Lambert H, Gordon EJ, Bogdan-Lovis EA. Introduction: Gift horse or Trojan horse? Social science perspectives on evidenced-based health care. *Social Science & Medicine*; 2006, 62: 2613–2620.
- Lie T, Nesvåg S. Betydningen av ulike psykososiale tiltak i rehabiliteringen av opioidavhengige i substitusjonsbehandling – en kunnskapsoppsummering. Rapport IRIS, 2006/161.
- Luborsky L, Rosenthal R, Diguier L, Andrusyna P, Berman JS, Levitt JT, Seligman DA, Krause ED. The Dodo bird verdict is alive and well – mostly. *Clinical Psychology Science and Practice*; 2002, 9: 2–12.
- Orford J, Hodgson B, Copello A, John B, Smith M, Black R, Fryer K et al. The client's perspective on change during treatment for an alcohol problem: qualitative analysis of follow-up interviews in the UK Alcohol Treatment Trial. *Addiction*; 2005, 101: 60–68.
- Wilson DB. Meta-analyses in alcohol and other drug abuse treatment research. *Addiction*; 2000, 95: 419–438.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: er@sirus.no

C Ebixa "Lundbeck"

Middel mot demens. • ATC-nr.: N06D X01

DRÅPER, oppløsning 10 mg/g; 1 g inneh.: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, kaliumsorbat (E 202), sorbitol, renset vann. TABLETTER, filmdrasjerte 10 mg: Hver tablett inneh.: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, laktose, hjelpestoffer. Med delestrek. **INDIKASJONER:** Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom. **DOSEERING:** Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. **Voksne/eldre:** Maks. daglig dose er 20 mg. Risikoen for bivirkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg pr. uke i de første 3 ukene opp til vedlikeholdsdose på følgende måte: Behandlingen bør begynne med 5 mg daglig (en ½ tablett/10 dråper om morgenen) i den første uken. 10 mg daglig i den andre uken (en ½ tablett/10 dråper 2 ganger om dagen) og 15 mg daglig i den tredje uken (1 tablett/20 dråper om morgenen og en ½ tablett/10 dråper på ettermiddagen eller kvelden) anbefales. Fra den fjerde uken fortsettes behandlingen med en anbefalt vedlikeholdsdose på 20 mg daglig (1 tablett/20 dråper 2 ganger om dagen). Kan tas uavhengig av måltider. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <40–60 ml/minutt/1,73 m²) anbefales maks. 10 mg. **KONTRAINDIKASJONER:** Overfølsomhet for memantin eller et eller flere av hjelpestoffene. **FORSIKTIGHETSREGLER:** Forsiktighet utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfalle eller pasienter som er predisponert for epilepsi. Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksamfetofan bør unngås pga. økt risiko for bivirkninger. Overvåking av pasienter ved tilstander med økt pH-verdi i urin (f.eks. drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarkost, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler, renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus* bakterier) kan være nødvendig. Pga. begrenset erfaring bør pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III–IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk overvåkes nøye. Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin endre reaksjonsevnen, slik at pasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme når de kjører motorkjøretøy eller betjener maskiner. **INTERAKSJONER:** Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med spasmolytiske stoffer som dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og dosejustering kan være nødvendig. Samtidig bruk av memantin og amantadin, ketamin og deksamfetofan bør unngås pga. risiko for farmakotoksisk psykose. Andre legemidler som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinin og nikotin inneholder en mulig risiko for økte plasmanivåer. Redusert ekskresjon av hydrokloriazid eller kombinasjonspreparater med hydrokloriazid er mulig. Enkelttilfeller av økt INR ved samtidig behandling med warfarin er sett. Nøye monitorering av protrombintid eller INR anbefales. **GRAVIDITET/AMNING:** *Overgang i placenta:* Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Bør derfor ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig og etter nøye vurdering av nytte/risiko. *Overgang i morsmelk:* Risiko ved bruk under amning er ikke klarlagt. Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme. **BIVIRKNINGER:** Bivirkningene er vanligvis milde til moderat alvorlige. *Hyppige (>1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine og sømnlens. *Mindre hyppige:* Gastrointestinale: Oppkast. Sentralnervesystemet: Hallusinasjoner (stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom), forvirring, unormal gange. *Øvrige:* Tretthet. Krampeanfalle er rapportert svært sjeldent. Enkelttilfeller av psykotiske reaksjoner og pankreatitt er rapportert. Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord og er også rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin. **OVERDOSE/DOSEERING/FORGIFTNING:** *Symptomer:* I ett tilfelle av overdose (selvmordsforsøk) overlevde pasienten inntaket av opptil 400 mg memantin (oralt) med virkninger på sentralnervesystemet (rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, krampor, sømnlens, stupor og bevisstløshet) som gikk tilbake uten varige mén. *Behandling:* Bør være symptomatisk. **EGENSKAPER:** *Klassifisering:* Memantin er en spennings-avhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptor-antagonist med moderat affinitet. *Virkningsmekanisme:* Ved neurodegenerativ demens er det i økende grad bevis for at svikt i glutamaterge neurotransmittere, særlig ved aktivering av NMDA-reseptorer, medvirker til både symptom- og sykdomsforverrelse. Memantin modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til neuronal dysfunksjon. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet ca. 100%. T_{max} oppnås etter 3–8 timer. «Steady state»-plasmakonsentrasjoner fra 70–150 ng/ml (0,5–1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. *Proteinbinding:* Ca. 45%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 10 liter/kg. *Halveringstid:* Memantin elimineres monoeksponensielt med terminal t_{1/2} på 60–100 timer. Total clearance (Cl_{tot}) 170 ml/minutt/1,73 m². Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7–9. *Metabolisme:* Ca. 80% gjenfinnes som modersubstansen. Hovedmetabolittene er inaktive. *Utskillelse:* Gjennomsnittlig 84% utskilles innen 20 dager, og mer enn 99% utskilles renalt. **OPPBEVARING OG HOLDBARHET:** Dråper: Åpnet flaske bør brukes innen 3 måneder. **PAKNINGER OG PRISER:** Dråper: 50 g kr 798,70. Tabletter: 30 stk. kr 528,60, 50 stk. kr 792,10, 100 stk. kr 1549,80.

Basert på godkjent SPC april 2006. Priser pr: 01.01.2007

REFERANSER: 1) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003; 348: 1333–1341. 2) Gauthier S Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20:459–464 3) Wimo A, Winblad B, Stöffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (5): 1–14.



H. Lundbeck A/S
Strandveien 15
Postboks 361
1326 Lysaker
Tel.: 91 300 800
Fax: 67 53 77 07
www.lundbeck.no