

## RANDOMISEREDE & KONTROLLEREDE – MEN RELEVANTE?

RCT-design bør ikke ukritisk bruges i udforskning af afhængighed.

AF MICHAEL GOSSOP

Et RCT-forsøg har uden tvivl nytteværdi – for eksempel ved evaluering af farmakologiske behandlinger for klart definerede medicinske tilstande.

Jeg har selv deltaget i forsøg, som har brugt RCT-design, for eksempel ved evaluering af lægemiddelbehandling af opiat-afvænningsyndrom.<sup>(1)</sup> Men jo længere behandlingen bevæger sig bort fra en klassisk 'medicinsk' behandling, og jo længere tilstanden bevæger sig bort fra en klassisk 'sygdom', desto mere

problematisk bliver randomiserede, kontrollerede forsøg. Jeg mener, der er grund til at spørge til relevansen af den slags studier i behandling af afhængighed. For uanset hvor korrekt RCT-designet bliver brugt, er der ikke tvivl om, at det ofte bliver overvurderet, især af folk som ikke har særlig videnskabsfilosofisk skoling eller grundig oplæring i forskningsmetode.

### Fetichist-standpunkter

Forskere antyder, at RCT udgør en slags forsøgsdesignenes Cadillac

– et mærke som det giver både trykthed og stolthed at besidde.<sup>(2)</sup> Men det frister chaufføren til at læne sig tilbage og slå automatpiloten til. Alt for mange evaluators stiller sig så tilfreds med metodedesignet, at de snarere lader det end valget af forskningsspørgsmål styre deres undersøgelser.

RCT er nu så alment og ukritisk accepteret i psykiatri og i studiet af behandling for afhængighed, at mange skribenter og kommentatorer betragter data fra RCT-undersøgelser som synonyme med 'em-

'Forskere antyder, at RCT udgør en slags forsøgsdesignenes Cadillac – et mærke som det giver både tryghed og stolthed at besidde. Men det frister chaufføren til at læne sig tilbage og slå automatpiloten til'.

pirisk gyldige' effektstudier. Uden understøttende data fra RCT-forsøg bliver behandlingen ofte beskrevet som uden støtte fra videnskabelige data. Andre typer forskning og resultaterne fra andre typer forsøg bliver devalueret, overset eller bevidst udeladt fra at komme i betragtning. Vi får fetichist-standpunkter som det, at 'videnskaben nu anerkender at randomisering er den eneste gyldige måde at sammenligne nytten af forskellige behandlinger på'.<sup>(3)</sup> Denne overvurdering af RCT er unyttig og forkastelig og repræsenterer en type videnskabelig fundamentalisme, som er den åbne og kreative udforsknings fjende.

En af de mest brugte aforismer beskriver RCT som en 'gylden standard' til at måle, om en behandling virker. Dette synspunkt er blevet fremført af så indflydelsesrige organisationer som WHO.<sup>(4)</sup> Til det er der at sige, at RCT er et forsøgsdesign. Det er en anordning, et værktøj, et middel til at nå et mål og ikke et mål i sig selv. Hvad er den gyldne standard for transport? Er en Boeing 747 en mere 'gylden standard' end en cykel? Det kommer selvsagt helt an på, hvad man vil opnå med sit redskab. Hvis det eneste værktøj man har, er en hammer, så begynder alt snart at ligne søm.

RCT-studier repræsenterer 'god videnskab', men af en specifik slags. Meget af metodens fremgang skyldes kommercielle interesser. Et kommercielt imperativ ligger i det faktum, at effektstudier er nødvendige for at få et medikament ind på markedet. Desuden bliver RCT foretrukket af nogle af de mest indflydelsesrige kilder til forskningsfinansiering.

Som alle teknikker har RCT sine stærke sider. Men den har også sine svagheder. Det er ikke den eneste måde at forske på. De spørgsmål, RCT-studierne kan skaffe svar på, er begrænsede, og de svar, de giver, er ikke de eneste svar, som er værd at få.

To typer af indvendinger rejser tvivl om, hvorvidt RCT er den bedste måde at fremskaffe viden om nytten af behandling for afhængighed på. Den første række af argumenter er teknisk. Den anden argument-række er teoretisk - og udfordrer metoden på en mere grundlæggende måde.

### Hvem deltager?

Et RCT-forsøg starter ofte med en stor gruppe af potentielle deltagere, men når de forskellige inklusions- og eksklusionskriterier er gennemgået, er forsøgsgruppen sædvanligvis indskrænket betydeligt. Desuden er det kendt, at patienter, som er villige til at godtage en tilfældig (randomiseret) tildeling af ét af to tilbud, ofte kan være mere skadet og have færre sociale ressourcer og støtte, end de som ikke er villige til at acceptere randomiseret tildeling.<sup>(5)</sup> Forskellene mellem dem, som går med til, og dem, som ikke går med til at blive randomiseret, er også rapporteret på andre forskningsfelter end inden for afhængighed.<sup>(6)</sup> Problemerne med skjult selektion før randomiseringen gør det vanskeligt eller umuligt for en behandler at vide, i hvilken grad en bestemt aktuel patient er af samme type, eller sandsynligvis vil reagere på samme måde som dem, der har deltaget i et bestemt forsøg.

### Kontrolgruppen matcher sjældent

George de Leon kritiserer brugen af traditionelle RCT-forsøg som egnet metode til at evaluere nytten af afhængighedsbehandling og trækker en række punkter frem, som er specielt problematiske for det traditionelle design.<sup>(7)</sup> En af de særligt problematiske faktorer er etableringen af kontrolgruppen. Rusmiddelbrugere, som søger behandling, er en ekstremt heterogen gruppe, og de individuelle forskelle mellem dem bliver sjældent forstået. Denne variation gør det højst problematisk at etablere ordentligt sammensatte og tilfredsstillende behandlings- og kontrolgrupper.

## HVAD ER 'RANDOMISED CONTROLLED TRIALS' (RCT)?

Tilfældig udvælgelse (randomisering) og kontrol er de to kendetegn ved randomiserede, kontrollerede forsøg. Det ideelle RCT-forsøg kræver at:

- ➔ Patienterne opfylder kriterier for én enkelt diagnose.
- ➔ Der skal være streng kontrol med behandlingsbetingelserne.
- ➔ Kontrolgruppen får ingen behandling, men placebo (med potentielle terapeutiske ingredienser), som er troværdige for både patient og behandler.
- ➔ Kontrol med behandlingen opnås med brug af standarder (fx brug af manualer, notater, videooptagelser og korrektion af improvisationer).
- ➔ Den behandling, patienterne modtager, er fastlagt og gives i tilsvarende mængde og hyppighed i begge grupper.
- ➔ Forsøget er et dobbelt-blind forsøg – dvs. at både klinikere og patienter skal være uvidende om den behandling, der gives ('rigtig' eller placebo).
- ➔ Patienterne er tilfældigt udvalgt til et behandlings- og kontrolregime.

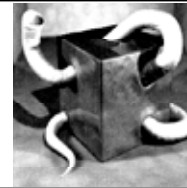
### Kontrolgruppen lades i stikken

De Leon antyder, at ægte randomiseret design kan være umuligt at virkeliggøre på misbrugsområdet, og at det ikke er etisk forsvarligt at holde behandling tilbage for en kontrolgruppe.

Det er vanskeligt at forstå, hvad der *i princippet* kunne udgøre en passende, ubehandlet kontrolgruppe. Sandsynligvis adskiller rusmiddelbrugere, som ikke søger behandling, sig på vigtige områder fra dem, som har erkendt at have et problem og brug for hjælp. Hele litteraturen om ændringsprocesser har forsøgt at gøre det klart, hvordan man i forskellige stadier af processen forholder sig til at søge behandling, og hvordan man i forskellige stadier reagerer forskelligt på den.<sup>(8)</sup>

Når rusmiddelbrugere søger be-

**RCT-STUDIER IDENTIFICERER OG UDFORSKER IKKE DE PROCESSER, SOM SKER I BEHANDLINGEN – 'DEN SORTE BOX'.**



handling gennem et forsøg, udgør kravet om at nægte en kontrolgruppe behandling en etisk tvivlsom beslutning. Faktisk kræver en 'gylden standard' mere. Den kræver desuden, at ikke-behandlingsgruppen skal nægtes retten til at søge lignende behandling i regi af et andet behandlingstilbud. Af disse grunde antyder de Leon, at sådanne kontrolgrupper er 'konceptuelt irrelevante, metodologisk umulige at sammensætte og etisk tvivlsomme.'<sup>(7)</sup>

**Forholdet til omverdenen**

RCT-metoden sætter fokus på indre validitet på bekostning af ydre validitet. En gennemgang af RCT-studier af behandling for skizofreni<sup>(9)</sup> konkluderer, at 'selv om effektstudier er centrale til at slå fast, om en indsats kan virke under ideelle forhold, kan de kun sige os lidt om, hvordan resultaterne forholder sig til praksis i den virkelige verden.' Orford hævder også, at 'over-optagethed af indre validitet, på bekostning af den ydre, kan resultere i, at man tager nøje hensyn til de indre detaljer i eksperimentet, mens de bredere aspekter af den sammenhæng, hvori forsøget gøres, bliver overset.'<sup>(10)</sup> Der er ved at vokse en anerkendelse frem af, at evaluering af behandling er mere end bare et teknisk forehavende.<sup>(2)</sup>

**Korrigerende undervejs**

Seligman<sup>(11)</sup> opregner nogle af de egenskaber, som kendetegner behandling i almindelig klinisk praksis, og som adskiller sig fra RCT-kravene. I klinisk praksis er behandlingen selvkorrigerende – og bør være det.. Hvis en teknik ikke virker, prøver man sædvanligvis en anden teknik – eller tilmed en anden type behandling. Indsatsen i en RCT-undersøgelse er derimod som regel begrænset til én - eller et meget begrænset antal teknikker af samme type - og udøverne instrueres i at yde den på en bestemt måde og i en bestemt rækkefølge.

**Et sammensat problem**

Som Seligman også bemærker, har rusmiddelbrugere, som søger behandling, typisk sammensatte og mangeartede problemer. Dette adskiller sig fra RCT-forsøgene, hvor patienterne ikke skal (ikke må) have mere end én diagnose eller lidelse (se Fakta). På grund af deres problemkompleks burde den behandling, de ydes, imidlertid være tilpasset samspillet mellem problemerne. I en sammenligning mellem en standardbehandling bestående af to ugentlige gruppeterapitimer og et udvidet program (standardbehandling plus individuel sagsbehandling med adgang til ekstra ydelser) fandt man, at patienter med både rusmiddelbrug og psykiske problemer, som modtog udvidede ydelser, viste bedre resultat i form af lavere rusmiddelbrug, færre fysiske og psykiske problemer og bedre social funktion.<sup>(12)</sup>

**Variierende tidsforløb**

I den virkelige verden er behandling desuden heller ikke af begrænset varighed. Den fortsætter normalt, til patienten er i mærkbar bedring. Til at begynde med troede jeg ikke, at dette gjaldt for behandling af afhængighed. Her kan behandling - af både gode og dårlige grunde (de dårlige grunde er ofte økonomiske) - ofte have en tidsbegrænset varighed. Imidlertid kan det være mere hensigtsmæssigt at tænke på behandling ud fra brugernes synsvinkel i stedet for ud fra klinisk praksis.

Problembrugere går måske ind og ud af behandlingssituationer, men er næsten altid forbrugere af behandling, indtil de selv vælger at afslutte. Denne pointe er højst relevant for vedligeholdelsesbehandling med metadon, hvor varigheden af behandlingen reguleres på en helt adækvat måde i forhold til patientens valg og adfærd. Det vigtige spørgsmål om varighed af vedligeholdelsesbehandling, og hvordan man afslutter vedligeholdelsesbehandling,

står i øvrigt stadig ubesvaret hen.

**Hvad er udslagsgivende?**

Finney minder om, at RCT-forsøg er velegnet til at angive gennemsnitseffekter af behandling.<sup>(13)</sup> Som sådan passer RCT-metoden godt til at besvare spørgsmål af typen:

- Virker behandling?
- Er én behandling bedre end en anden?
- Har forsøgsvariablene signifikant indvirkning på behandlingsresultaterne?
- Hvordan forholder ændringer, der sker i løbet af behandlingen, sig til resultaterne?

Som Finney også antyder, er udgangspunktet for mange evalueringer af afhængighedsbehandling en sammenligning af behandlings- og kontrolforhold - eller af alternative behandlingsprogrammer. Som han også siger – så er det desværre ofte det eneste, evalueringen søger at opnå. Resultaterne viser typisk meget lidt effekt af behandlingen (og ofte viser resultaterne ingen signifikant forskel i effekt mellem to helt forskellige behandlinger). RCT-studiet kan tilbyde en slags kapløb mellem to behandlinger: Vi stiller de to heste op ved siden af hinanden og spørger, hvem af dem der kommer først i mål. Det er en alvorlig ulempe ved RCT-forsøgene, at de sædvanligvis giver os meget lidt nyttig eller relevant information om behandlingseffekten - eller om hvordan behandlingen kan forbedres. En af de største svagheder ved RCT-metoden er, at den fremskaffer få eller ingen oplysninger om behandlingens interaktion:

- Hvem virker behandlingen for?
- Under hvilke omstændigheder virker den?
- Hvad er de aktive elementer i behandlingen?
- Hvordan ændrer patienterne sig i løbet af behandlingen som følge af den indsats, der ydes?

Når det gælder studier af afhængighedsbehandling generelt, vari-





erer responsen bredt under samme behandlingsvilkår. Dette tyder på, at forskellige patienter responderer forskelligt på samme behandlingsindsats. Under sådanne omstændigheder må det mest oplagte spørgsmål være, hvilke faktorer der ligger bag denne variation, og hvorvidt dette spørgsmål kan besvares ved at anvende en RCT-undersøgelse.

### 'Den Sorte Box' aflyttes ikke

RCT-studier identificerer og udforsker ikke de processer, som sker i behandlingen, kendt under den billedlige betegnelse 'Den Sorte Box'. Det er næsten 20 år siden, Lipton og Appel skrev, at menneskene, hændelserne og ydelserne, vi omtaler som 'terapi', 'rådgivning' eller 'henvisning til behandling', er forblevet stort set ubeskrevne i rusmiddelprogrammer. Følgelig er det også uspecificeret, hvilke variationer der findes, i hvad der leveres - og effekten af dette - et felt som er afgørende ved evalueringen af behandlingen. (14)

### Stil nye spørgsmål og få nye svar

RCT-studier udelukker eller overser forsætligt alt for mange af de essentielle elementer i det vi allerede ved faktisk sker under behandling. Behandlingsengagement er en vigtig faktor, og de personer, der har det, kan ikke fordeles tilfældigt (randomiseres), fordi det er noget, der opstår undervejs i behandlingen - og altså efter fordelingsproceduren. RCT-studier kan vanskeligt omfatte mange af de faktorer vi ved påvirker resultatet. Det har i mange år været velkendt, at noget af den stærkeste indflydelse på resultatet påvirkes af sociale og miljømæssige forhold, som eksisterer udenfor - og er uafhængige af -behandlingsprocesserne. I RCT-forsøg ses disse vigtige påvirkningsfaktorer kun som 'tilfældig støj'. Derfor kan RCT-designet ikke rumme forhold som fx livsbegivenheder, der har indflydelse på beslutningen om at søge behandling,

social indflydelse fra familie og venner og forventninger til behandling.

Jeg tror, vi bør omformulere vores undersøgelsesspørgsmål. Ikke bare spørge, hvorvidt behandling fører til bedre resultater, men stille et mere konstruktivt spørgsmål: 'På hvilken måde påvirker behandling rehabiliteringsprocesserne?' Selv om det kan være hensigtsmæssigt at foretage grundlæggende sammenligninger i RCT-studier, så giver de os et svært overforenklet billede af kliniske behandlingsprocesser, og de giver os meget lidt viden om, hvordan behandlingen kan gøres bedre.

Metodologien i afhængighedsbehandlingsforskning er fascinerende, fordi studier kan udføres på mange forskellige måder, fordi forskellige forsøgsdesign har fordele og ulemper, og fordi forskellige design kan bidrage til vores forståelse af behandlings- og rehabiliteringsprocesserne.

*Denne artikel er en revideret version af Michael Gossops oplæg ved EUROPAD-konferencen i Oslo, maj 2002. Den fulde tekst står at læse i: Waal, H. & Haga, E. (red): Maintenance Treatment of Heroin Addiction. Evidence at the Crossroads. J.W. Cappelen Akademisk Forlag. Oslo. 2003. [www.cappelen.no](http://www.cappelen.no)*

*Artiklen er redigeret og oversat fra engelsk til norsk af rus & afhængighed's redaktion, som bragte den i r&a nr. 4, 2002.*

*Denne udgave er oversat fra norsk til dansk af STOF-redaktionen (med enkelte tilføjelser fra den originale engelske tekst).*

*Michael Gossop og r&a har givet STOF tilladelse til at bringe artiklen på dansk.*

## LITTERATUR

- 1 Strang, Marsden, Cummins, Farrell, Finch, Gossop, Stewart & Welch: Randomised Trial Of Supervised Injectable Versus Oral Methadone Maintenance: Report Of Feasibility And 6-Month Outcomes. *Addiction*, 95, 1631-1645. 2000.
- 2 Moos, Finney & Cronkite: *Alcoholism Treatment: Context, Process And Outcome*. Oxford University Press, New York. 1990.
- 3 Barer, D.: Patients' Preferences And Randomised Trials. *The Lancet*, 344, 688. 1994.
- 4 WHO: *Evaluation Of Methods For The Treatment Of Mental Disorders*. WHO, Geneva. 1991.
- 5 Finney, Hahn & Moos: The Effectiveness Of Inpatient And Outpatient Treatment For Alcohol Abuse: The Need To Focus On Mediators And Moderators Of Setting Effects. *Addiction*, 91, 1773-1796. 1996.
- 6 Bowen & Barnes: The Clinical Characteristics Of Schizophrenic Patients Consenting Or Not Consenting To A Placebo Controlled Trial Of Anti-Psychotic Medication. *Human Psychopharmacology*, 9, 423-433. 1994.
- 7 De Leon, Inciardi & Martin: Residential Drug Abuse Treatment Research: Are Conventional Control Group Designs Appropriate For Assessing Treatment Effectiveness? *Journal Of Psychoactive Drugs*, 27, 85-91. 1995.
- 8 Prochaska & Diclemente: Toward A Comprehensive Model Of Change. In: Miller & Heather (Red): *Treating Addictive Behaviors*. Plenum, New York. 1986.
- 9 Gilbody, Wahlbeck & Adams: Randomised Controlled Trials In Schizophrenia: A Critical Perspective On The Literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 105, 243-251. 2002.
- 10 Orford, J.: Future Research Directions: A Commentary On Project MATCH. *Addiction*, 94, 62-66. 1999.
- 11 Seligman, M.E.P. The Effectiveness Of Psychotherapy. *American Psychologist*, 50, 965-974. 1995.
- 12 McLellan, Hagan, Levine, Gould, Meyers, Bencivengo, Durrell: Supplemental Social Services Improve Outcomes In Public Addiction Treatment. *Addiction*, 93, 1489-1499. 1998.
- 13 Finney, J.W.: Enhancing Substance Abuse Treatment Evaluations: Examining Mediators And Moderators Of Treatment Effects. *Journal Of Substance Abuse*, 7, 135-150. 1995.
- 14 Lipton & Appel: The State Perspective. In: Tims & Ludford (Red): *Strategies, Progress And Prospects*. NIDA Research Monogr., No. 51. Rockville, Md. 1984.