

# Sanningen om den kliniska verkligheten finns i registren

## Registerbaserad randomiserad klinisk prövning kan ge representativ bild



**TOMAS JERNBERG**, docent, överläkare, hjärtkliniken, Karolinska universitetssjukhuset; institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska institutet, Stockholm tomas.jernberg@karolinska.se



**MAGNUS JANZON**, docent, överläkare, verksamhetschef, kardiologiska kliniken, Hjärt- och medicentrum, Universitetssjukhuset, Linköping; CMT (Centrum för utvärdering av medicinsk teknologi), institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet

En randomiserad klinisk prövning är och förblir det bästa sättet att jämföra två behandlingsalternativ, eftersom randomisering i en tillräckligt stor studie garanterar att behandlingsgrupperna är jämförbara.

Dagens randomiserade prövningar har dock flertalet begränsningar. Prövningarna genomförs i regel på selekterade enheter av selekterade läkare som inkluderar selekterade patienter. Patientselektionen beror dels på specifika inklusions- och exklusionskriterier som ofta sätts upp för att optimera balansen mellan nytta och risk för den studerade behandlingen, dels på att det vid rekryterande centrum i praktiken kan finnas andra selektionsmekanismer, tex konkurrerande studier och egna preferenser hos deltagande prövare etc.

Det senare är i många studier uppenbart, eftersom antalet inkluderade patienter per centrum och tidsenhet ofta är betydligt lägre än förväntat.

### Registerstudie visar höga risker

I en nyligen publicerad artikel i European Heart Journal beskrivs den långsiktiga prognosen hos alla som sjukhusvårdats för hjärtinfarkt i Sverige mellan 2006 och 2011 [1]. Studien använde sig av Socialstyrelsens register i form av Patientregistret (Slutenvårdsregistret), Läkemedelsregistret och Dödsorsaksregistret.

I studien noterades att 10,2 procent avled under sjukhusvistelsen eller första

veckan därefter. Av överlevarna drabbades 18 procent (ca 1 av 5) av en ny hjärt-kärlhändelse i form av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke inom 1 år. Av dem som överlevde det första året utan ny händelse drabbades 20 procent (1 av 5) av en hjärt-kärlhändelse (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) under de efterföljande 3 åren. Riskerna för nya händelser var starkt relaterade till ålder (Figur 1).

Studieresultaten visar tydligt att riskerna för dessa patienter är höga lång tid efter hjärtinfarkt och väcker frågor om hur dessa patienter i längden bäst ska omhändertas.

Även resultaten från det svenska kvalitetsregistret Swedeheart har varit nedslående och visat att sekundärpreventionen är eftersatt och att det skett små förändringar genom åren [2]. Kanske är det dags för mer genomgripande förändringar med tex mer specialiserade enheter som långsiktigt tar hand om dessa patienter.

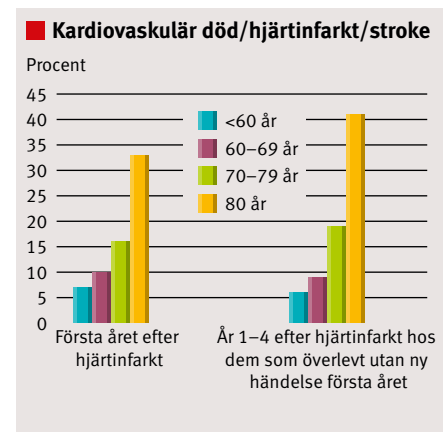
### Åldern gör stor skillnad

Men den nya studien visar också att prognosen är betydligt sämre än den som beskrivs i de randomiserade kliniska prövningarna. I nyligen genomförda internationella multicenterprövningar som inkluderat patienter med akut kranskärlssjukdom, och där man till och med höjt risken genom att införa högriskriterier vid inklusion, var andelen patienter med förnyade hjärthändelser ungefär hälften till en tredjedel av den andel som ses i verkligheten [3, 4].

I kliniska prövningar som inkluderat liknande högriskpatienter minst 1 år efter hjärtinfarkt var andelen med kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke under de efterföljande 3 åren ungefär hälften av den vi ser i den kliniska verkligheten [5, 6].

Den stora skillnaden mellan patienter i prövningar och dem vi möter i verkligheten är åldern. Medianåldern i prövningarna är i regel ca 10 år lägre, vilket resulterar i en lägre andel kvinnor och en lägre andel starkt prognostiskt ogynnsamma faktorer, tex tidigare stroke, hjärtsvikt och njursvikt.

»I framtiden måste vi göra randomiserade kliniska prövningar som är närmare den kliniska verkligheten.«



**Figur 1.** Kumulativ risk för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Modifierad efter Jernberg T, et al [1].

### Registren bör användas mer

Dessa skillnader väcker frågor om i vilken grad resultaten i de randomiserade kliniska prövningarna kan översättas till den kliniska vardagen. I verkligheten kan både de positiva och de negativa effekterna vara större i absoluta mått mätt, och balansen mellan nytta och skada kan se annorlunda ut.

Även om våra svenska nationella hälsodataregister måste användas med omsorg och god kännedom om brister för att undvika fallgropar, bör de användas i högre utsträckning än i dag vid utvärdering av behandlingar.

Det har funnits en överdriven skepsis mot att använda register för att utvärdera behandlingar. Våra register har alltid varit användbara för att undersöka associationer mellan behandlingar och utfall i populationer som inte studerats i kliniska prövningar (ofta en majoritet av patienterna) och studera utfall som kliniska prövningar

### SAMMANFATTAT

En nyligen publicerad artikel visar att prognosen efter hjärtinfarkt är betydligt sämre i verkligheten än den som beskrivs i de randomiserade kliniska prövningarna. Dessa skillnader väcker frågor om i vilken grad resultaten i de randomiserade kliniska prövningarna kan översättas till den kliniska vardagen. Våra register behöver därför användas i högre utsträckning än i dag vid utvärdering av behandlingar.

inte varit stora nog att studera, tex dödlighet.

### Att översätta kliniska prövningar

När nya läkemedel introduceras behöver vi i våra register tidigt utvärdera huruvida de effekter man ser i kliniska prövningar också kan översättas till klinisk verklighet. Problemet med förväxlingsfaktorer är att behandlingsgrupperna inte är jämförbara, och svårigheterna att statistiskt justera för detta kan inte nog betonas. Därför kan en observationsstudie inte »överbevisa« en randomiserad studie.

Men om resultaten av en klinisk prövning inte kan översättas till den kliniska verkligheten, bör detta väcka frågor kring generaliserbarheten av resultaten.

### Registerbaserade prövningar behövs

I framtiden måste vi göra randomiserade kliniska prövningar som är närmare den kliniska verkligheten. De nya registerbaserade randomiserade kliniska prövningarna är ett viktigt tillskott för detta. Reumaregistret var tidigt ute med denna typ av studier, och Swedehart genomförde senare en stor sådan studie, TASTE-studien, som fick stor internationell uppmärksamhet [7].

I dessa studier identifieras patienter i registret som potentiella studiedeltagare. Därefter kan randomisering och fortsatt uppföljning göras direkt i re-

gistret eller med hjälp av andra hälsoregister.

Nu pågår flera registerbaserade randomiserade kliniska prövningar i Sverige. Fördelen med dessa studier är att patienter kan inkluderas mindre selektivt, och representativiteten blir därmed bättre. En annan fördel är givetvis enkelheten och därmed låga kostnader, vilket gör att frågeställningarna inte i lika hög grad kommer att behöva styras av läkemedelsföretag som måste ta marknadsmässiga hänsyn i designen av studier.

Dock finns också begränsningar, och dagens variant av registerbaserade randomiserade kliniska prövningar är mindre lämplig för läkemedel i tidig utvecklingsfas där det finns behov av extra noggrann uppföljning avseende säkerhet, systematisk monitorering och central granskning. Om en fullt utvecklad registerbaserad randomiserad klinisk prövning inte anses lämplig, kan våra register i större utsträckning än i dag användas för att inkludera patienterna i de sedvanliga prövningarna. På så sätt kan de också tydliggöra skillnaderna mellan dem som är med respektive dem som står utanför våra prövningar.

### Registren måste utvecklas ännu mer

För att fortsätta utveckla våra register måste satsningen som gjorts 2012–2016 för att stärka och utveckla kvalitetsre-

gistren permanentas och kompletteras med en stark infrastruktur och satsning från våra forskningsfinansierare för att ytterligare stärka forskning baserad på kvalitetsregister. Vi behöver forskarskolor, fler biostatistiker, metodutveckling och utveckling av ny IT-teknik som stödjer vårt fortsatta registerarbete.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.
2. Harnek J, Nilsson J, Friberg O, et al. The 2011 outcome from the Swedish Health Care Registry on Heart Disease (SWEDHEART). *Scand Cardiovasc J*. 2013;47(Suppl 62):1-10.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
5. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-13.
6. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791-800.
7. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587-97.

### ■ SUMMARY

A randomized, controlled clinical trial (RCT) is the best way to compare two treatment options since it eliminates the problem with confounding. However, today's RCTs are often limited by including selected patients by the use of narrow inclusion criteria and multiple exclusion criteria. In a recent study of myocardial infarction survivors, the median age was 10 years older and the long term risk was 2-3 times higher in »real-world« data from a national registry compared with results from recently performed RCTs. These results raise questions about the generalizability of many RCTs. Our registries should therefore be used more often to evaluate new treatments. Registry-based randomized, controlled clinical trial (R-RCT) is a new concept that may not only lower the costs of randomized studies but also increase the generalizability of the trials.