



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Justering for utgangsverdi i longitudinelle randomiserte studier

MEDISIN OG TALL

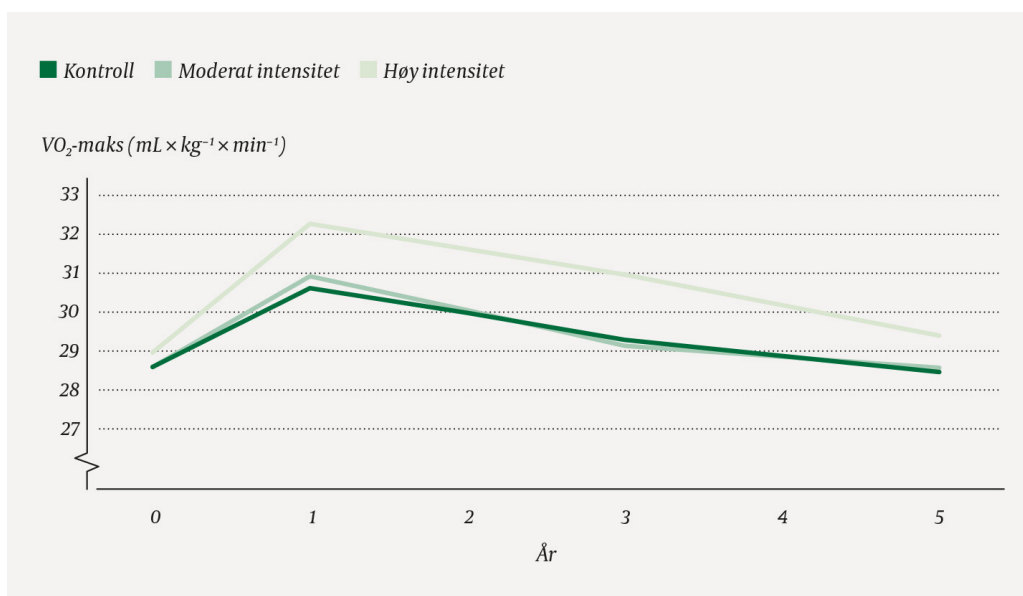
STIAN LYDERSEN

stian.lydersen@ntnu.no

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

Utgangsverdien av en utfallsvariabel er vanligvis en sterk prediktor for verdien av utfallsvariabelen på et senere tidspunkt. I en longitudinell randomisert kontrollert studie bør man ta hensyn til denne.

La oss se på et eksempel: I 2012 ble alle innbyggere i Trondheim mellom 70 og 77 år invitert til treningsstudien «Generasjon 100» (1). Av 1 567 deltakere ble 400 randomisert til trening med høy intensitet, 387 til trening med moderat intensitet og 780 til en kontrollgruppe som ble anbefalt å følge helsemyndighetenes råd om fysisk aktivitet. Deltakerne ble undersøkt ved inklusjon og etter ett, tre og fem år. Forløpet for maksimalt oksygenopptak, VO_2 -maks, er vist i figur 1. Det viste seg at gjennomsnittet økte i alle gruppene i løpet av det første året.



Figur 1 Gjennomsnittsverdi av VO₂-maks ved fire tidspunkt (0, 1, 3 og 5 år) i tre grupper fra den randomiserte kontrollerte studien «Generasjon 100». Reprodusert fra (1) med tillatelse fra The BMJ.

Ulike metoder

Det aktuelle forskningsspørsmålet er om det er forskjeller mellom gruppene etter ett, tre eller fem år. En lineær blandet effekt-modell er godt egnet til å analysere longitudinelle data (2). Det finnes flere mulige måter å angripe analysen på, og vi skal se på konsekvensene av forskjellige tilnærminger: én uten justering for utgangsverdien og to med justering.

Som faste effekter inkluderer vi treningsgruppe med tre kategorier og tid med fire tidspunkt som kategorier. I tillegg inkluderer vi interaksjonene mellom gruppe og tid, for å ta høyde for at endringene over tid kan være forskjellig i gruppene.

I en randomisert studie vil man få et mer presist estimat hvis man tar hensyn til utgangsverdien, såfremt man kan gå ut fra at det ikke er systematiske forskjeller i denne mellom gruppene (3). Dette kan gjøres ved å utelate hovedeffekten av eksponeringen ved starttidspunktet (4,5). Det kan høres rart ut, men på denne måten justerer man faktisk for utgangsverdien av utfallsvariabelen. Coffman og medarbeidere (4) bruker betegnelsen constrained analysis om denne måten å justere på, fordi man legger på en føringsbetingelse (constraint) om at det ikke kan være systematiske forskjeller i utgangsverdien. Det er viktig å merke seg at anbefalingen om å justere for utgangsverdien bygger på at verdien må være målt blindet for hvilken gruppe deltakeren skulle randomiseres til. Anbefalingen er ikke basert på eventuelle observerte likheter eller forskjeller i utgangsverdi. Og utgangsverdien av utfallsvariabelen skal ikke være med som en uavhengig variabel, så lenge den er med som avhengig variabel.

En annen måte å justere for utgangsverdien på er longitudinell kovariansanalyse. Dette er også en lineær blandet effekt-modell, men man justerer her for utgangsverdien ved å ta denne med som uavhengig variabel istedenfor som en del av utfallsvariablene. Så inkluderes treningsgruppe med tre kategorier og tid med bare de tre oppfølgingstidspunktene som kategorier, men ikke deres interaksjoner, som faste effekter (5). Dette er en generalisering av kovariansanalyse med ett oppfølgingstidspunkt som beskrevet i (3).

Som vi ser av tabell 1, gir den ujusterte analysen det bredeste konfidensintervallet. De to andre metodene justerer for utgangsverdien og gir smalere konfidensintervall, og begge kan anbefales. I vår studie (1) justerte vi for utgangsverdien med føringsbetingelse som spesifisert i analyseplanen.

Tabell 1

Effekt av høyintensitetstrening på maksimalt oksygenopptak (VO₂-maks) i forhold til kontrollgruppe etter ett år beregnet med tre ulike analysemodeller. Basert på data fra (1).

Metode	Estimat (95%-konfidensintervall), <i>p</i> -verdi
Ujustert	1,22 (0,43 til 2,01), <i>p</i> = 0,002
Justert med føringsbetingelse	1,00 (0,51 til 1,50), <i>p</i> < 0,001
Longitudinell kovariansanalyse	1,01 (0,50 til 1,52), <i>p</i> < 0,001

REFERENCES

1. Stensvold D, Viken H, Steinshamn SL et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults-the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 371: m3485. [PubMed][CrossRef]
 2. Lydersen S. Analyse av longitudinelle data. *Tidsskr Nor Legeforen* 2022; 142: 416. [CrossRef]
 3. Skovlund E, Lydersen S. Analyser av data fra randomiserte studier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2018; 138: 1855. [CrossRef]
 4. Coffman CJ, Edelman D, Woolson RF. To condition or not condition? Analysing 'change' in longitudinal randomised controlled trials. *BMJ Open* 2016; 6: e013096. [PubMed][CrossRef]
 5. Twisk JWR. Analysis of data from randomized controlled trials. A practical guide. Cham: Springer, 2021.
-

Publisert: 4. april 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0824

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 28. januar 2023.