



Illustration: ANDERS GUNÉR

Effekt av kosttillskott, vikten av studiedesign och hur statistiker roar sig på **kafferasterna**

Att designa studier är synnerligen komplext. Det är välkänt att placeboeffekten kan vara stor, men sedan finns det motsatta fenomenet, när effekten finns där men inte syns i datan.

S om statistiker har jag sett det så många gånger, men det är först nu efter 20 år i branschen jag känner att jag faktiskt börjar förstå. Det som krävdes var en 15-veckors rigoröst planerad 1-personsstudie på ett mirakulöst effektivt (?) kosttillskott.

En läkemedelseffekt som inte går att mäta finns väl inte?

Först måste jag beskriva hur jag slentrianmässigt sett på fenomenet under alla år: Forskaren är helt besatt av sin idé om ett potentiellt revolutionerande läkemedel, men gång på gång ser jag ingen statistiskt signifikant effekt i datan. Vi sitter och går igenom resultaten av dataanalyserna, som för mig totalt saknar evidens. Forskaren är dock på gott humör och stärkt i sin övertygelse – hen bestämmer sig raskt för att ta lite genvägar: Avrunda alla mätvärden uppåt, ta bort de värden som sticker ut åt fel håll under den vaga devisen att något måste gått snett i mätningarna, och sen vips har vi en tydlig effekt som styrker vår hypotes! Det som aldrig slutat förvåna mig är att dessa prekliniska forskare inte ger upp. De ser saker som inte jag ser. De får tydligen sponsorer. De fortsätter oförtröttligt letandet efter den rätta formuleringen, den rätta endpointen att mäta, och den rätta djurmodellen där drömsubstansen ska komma till sin rätt och därmed putta forskningen ett steg närmare klinisk prövning i människa. Självt förklarar jag som vanligt att det statistiskt sett inte finns någon indikation på effekt och på vägen hem himlar jag med ögonen för mig själv: Tänk att hen inte ser att substansen inte funkar!

Sedan var det den där gråtunga perioden i december under pandemin. På ett infall gick jag in i en hälsokostbutik och frågade efter något som kunde ge mig energi. Efter att ha knapat i mig en tablett om dagen i fyra dagar var jag på ett strålande humör och kände mig verkligen stark som "Wonder Woman" – jag lovar, det var helt klart och tydligt inte bara placeboeffekt!

Min alltid entusiastiska kollega Anna Törner testade genast samma behandling, men förbryllande nog kände hon ingen effekt alls. Vi enades om att vi alla är olika, och tydligen var det något i detta tillskott som jag hade brist på men inte hon.

Kosttillskott utvecklas och testas inte alltid för att ha en signifikant effekt på sjukdom på samma sätt som läkemedel, även om man noga utvärderar att de är säkra för konsumenten att använda. Men om där fanns en tydlig klinisk effekt på vissa människor så att dessa under mörk och mulen december kunde gå från trött och less till sprudlande glad och full av energi, skulle inte det då vara av rätt stort intresse för branschen och försäljaren?



” Att designa studier är synnerligen komplext – detta är naturligtvis bekant för Pharma Industrys läsare.

Konsten att designa en lyckad studie

Sagt och gjort på ett pandemiglemt kontor, sporadiskt befolkat av tre statistiker: En randomiserad studie designades noggrant. Prövningsledare var Anna Törner och ran-

domiseringsstatistiker vår pålitliga kollega Jakob Börsum. Varje måndag tilldelades den enda patienten en halv tablett aktivt kosttillskott eller en halv likadan tablett med kalcium (verkningslös placebo, som legat och skramlat i någons medicinskåp och råkade vara lik tablett med kosttillskott). Studiedesignen baserades på att om jag korrekt kunde säga huruvida tablett var "aktiv" eller "placebo" tillräckligt många gånger, så att min andel korrekta svar var signifikant större än 0,5 (den förväntade sannolikheten om jag bara gissade), då skulle vi ha evidens för att effekten på mig var sann och inte bara ett placebofenomen.

Att designa studier är synnerligen komplext – detta är naturligtvis bekant för Pharma Industrys läsare. Missar man någon detalj kan resultaten helt sakna tolkning. 15 veckors försöksplan gav gott och väl 90 procents styrka för binomialtestet som vi planerade att använda i den statistiska analysen. Studien gjordes blindad på så sätt att försökspersonen (jag) serverades tablett i en kopp och inmundigade denna utan att titta på den. Ett orosmoln var att tabletterna smakade olika. För att få en rättvis bedömning bestämdes att försökspersonen skulle ha en starkt illasmakande vitamintablett i munnen samtidigt som "investigational medicinal product" intogs. Sist men inte minst var jag rätt ovillig att avstå från det supereffektiva preparatet i en hel vecka bara för att jag tilldelats placebotabletten, så därmed tilläts en halv aktiv tablett rescue-medication varje onsdag om jag gissat att jag hade fått placebo.

Spänningen stiger

Efter 15 noggrant utförda försöksveckor kände vi att allt var upplagt för succé. Längs vägen hade vi lånat in assistenter i form av ytterligare kollegor och mina barn, för att inte missa någon måndag, så intresset för studien var stort och brett. Och jag älskar känslan av att som statistiker vara den första som ser resultatet av en studie!

Alla mina bortförklaringar

Om jag nu hade brist på något ämne de första gångerna jag provade kosttillskottet, så kanske den bristen inte längre var så framträdande när studien började. Ur den aspekten skulle studien ha behövt mäta effekten mer sällan, eller kanske vid tillfällena av uttalat behov.

En halv tablett per vecka gav säkert inte samma effekt som en tablett per dag i fyra dagar. Grejen var bara att tabletterna orsakade tråkiga biverkningar, så tanken med studieupplägget var att undvika dessa för att inte försökspersonen skulle avvika från det föreskrivna protokollet. Anna Törner påminner mig (smärtsamt) om att jag med enfasc hävdade att en halv tablett i veckan räckte, men sedan under studiens gång retade jag mig lite på att jag inte fick ta fler tabletter. Min tanke var att jag behövde en högre dos. Inte en enda gång tänkte jag att det var placebo och inte aktiv behandling jag fått just den veckan.

Jag insåg redan i början av studien att det skulle bli svårare än jag trott att gissa rätt, men tänkte att jag får väl dras med ett och annat fel. Jag började knasigt nog fokusera mer på huruvida jag råkade ut för biverkningar och hur tablett egentligen smakade (misstänker dock att jag blandade ihop smakerna), än på själva energikicken jag sökte. Det var

alltså ingen lysande idé att använda patientens gissningar som endpoint. Kanske en stegräknare eller något som faktiskt mätte min fysiska aktivitet hade varit mer objektivt? (Tog jag tag i städningen och kom jag iväg på promenad, eller inte?)



” Jag vill avsluta med en eloge till alla de trägna medicinska forskare som kämpar på med sin idé i medvind och motvind.

Den spännande upplösningen

Bortförklaringar eller ej, men faktum är att jag hade fler fel än rätt i mina gissningar: 6 av 15 rätt, $p=0.61$, ni fattar! Vi har dragit många lärdomar av studien. Och haft superkul på många kafferaster. Men detta med placeboeffekten fascinerar mig särskilt. Av de 15 doserna var 8 placebo. Och av dessa 8 doser trodde jag att hela 6 var aktiva (75 procent). Det är en rätt bra placeboeffekt – regimen rekommenderas varmt om du känner dig trött någon regnig vecka i december!

Ibland finns effekten helt enkelt inte, och ibland finns den men man lyckas inte mäta den. Jag vill avsluta med en eloge till alla de trägna medicinska forskare som kämpar på med sin idé i medvind och motvind. Det händer att vi måste överge en substans, men det händer också att vi lyckas, och får den fantastiska förmånen att göra någon annans liv mer njutbart.



INGRID LÖNNSTEDT

Ph D, Senior Consultant Statistics, SDS Life Science