## Immunterapi med Candida albicans antigen af kutane vorter

## *Et litteraturstudieChristian Tørring; Malene Holm Bjerring; Simon Michael Jensen; Morten Svenning Nielsen*

**Baggrund**
Kutane vorter er en aldeles hyppig tilstand, som giver anledning til smerter og kosmetiske problemer hos patienterne. For børn betyder det desuden ofte restriktioner i svømmehaller. Prævalensen anføres op til 10% med aldersmaximum i 12-16 års alderen (1). Kutane vorter er derfor en hyppig kontaktårsag i almen praksis. Vortebehandlingen er ofte frustrerende for både patient og læge pga. vorternes genstridige natur, den suboptimale effekt af gængse behandlingsmetoder samt det ubehag, som typisk er forbundet med disse.



Kutane vorter, verrucae vulgaris, skyldes smitte med humant papilloma virus, HPV, overvejende type 1, 2 og 3.

Hos det enkelte individ med vorter ses et spontant, men langsomt immunrespons, hvorfor ca. 75% af hånd- og fodvorter forsvinder uden behandling inden for 2-3 år (2).

Det postuleres, at effekten af behandling skyldes et lokalt, cellemedieret immunrespons, der får vorten til at forsvinde (3).

De mest anvendte behandlingsformer er lokalbehandling med salicylsyrepræparater og cryobehandling (frysning). Disse falder under kategorien destruktive behandlinger.

Man ved, at HPV persisterer i huden efter eradikation af selve vorten, men behandling menes at kunne hindre spredning af infektionen (4).

I en Cochrane-analyse fra 2009 (5) er evidensgrundlaget for de mest anvendte behandlinger belyst. Det konkluderedes, at kvaliteten af de publicerede studier generelt var meget lav. Der forelå kun overbevisende dokumentation for effekten af lokalbehandling med salicylsyre, og denne effekt var begrænset sammenlignet med placebo. For alle andre undersøgte behandlinger, inklusiv cryobehandling, fandtes dokumentationen ikke tilstrækkelig til, at man kunne udtale sig med sikkerhed om effekten.

Intralæsionel immunoterapi er en nyere behandlingsmetode, som kort er nævnt i Cochrane-analysen (5). Behandlingen går ud på, at injicere stoffer i vorten, som værten allerede er immuniseret overfor. Denne immunitet kan dokumenteres ved en hudreaktion efter injektion med stoffet (prætest) (6).

Efter injektion i vorten formodes immunsystemet at blive aktiveret i det inficerede område, hvorved HPV-virus samtidig erkendes og bekæmpes. Dette ikke kun i den injicerede vorte, men potentielt også i vorter andre steder på kroppen (6).

Intralæsionel immunoterapi advokeres specielt til behandlingsresistente tilfælde, til børn samt til vorter i ansigtet eller andre steder, hvor risikoen for ardannelse og smerte ifm. etablerede behandlinger er problematisk (7,8).

Resultaterne af klinisk kontrollerede studier er lovende. Metoden anvendes af enkelte dermatologer rundt om i verden og er blevet advokeret i lærebøger og oversigtsartikler (7-10).

Behandlingen praktiseres, os bekendt, endnu ikke i Danmark.

Ved gennemgang af oversigtsartikler om vortebehandling (7,8) fremgår det, at Candida-antigen-injektion er en af de mest benyttede intralæsionale immunoterapiformer. Dette på baggrund af en høj grad af immunitet hos patienterne, let adgang til stoffet og en pris på under 5 kr. pr. behandling (11).

Candida-antigen-injektion repræsenterer, i vores øjne, en enkel, billig og potentielt skånsom og effektiv behandling af kutane vorter, som oplagt kunne foretages i almen praksis i Danmark.



**Formål**

* At vurdere evidensgraden af de foreliggende kliniske studier.
* At klarlægge den kliniske effekt af behandling med Candida-antigen-injektion.
* At redegøre for evt. bivirkninger ved behandlingen.

**Metode**

**Selektion**

Vores formål forsøges belyst gennem en systematisk litteraturgennemgang.

I databasen PubMed identificeredes 22 publikationer vha. søgestrengen:

*”Search (intralesional AND immunotherapy AND warts) OR (Candida AND (antigen OR antigens) AND (wart OR warts))”*.

Søgningen blev foretaget den 25/9 2009.

**Validering**

Ud af de 22 publikationer, identificerede vi i alt 7 kliniske studier, som alle er anvendt som grundlag for analysen.

Checklister fra *How to Practice and Teach EBM Third Ed.* (Bilag 1)og *Evidensbaseret medicin 2. udgave* (Bilag 2), er gennemgået og resultaterne fremgår af Tabel 1.

**Analyse**

For at kunne sammenligne behandlingseffekten på tværs af studierne, har vi i resultatafsnittet beregnet, og angivet, absolut risikoreduktion (ARR) og number needed to treat (NNT = 1/ARR) for de studier, hvor der indgår en kontrolgruppe.

ARR har vi defineret som den absolutte procentuelle forskel mellem responsraten i behandlingsgruppen og i kontrolgruppen.

For de ikke-kontrollerede studier er der kun angivet responsrater.

De individuelle studier er gradueret efter evidensgrad iht. *CEBM 'Levels of Evidence'* (Bilag 3).

**Resultater**

Af tabel 1 fremgår evidensgrad, klinisk effekt samt statistisk signifikans.

Bivirkningsrapporteringen er meget varieret, studierne imellem, hvorfor vi har undladt at opstille dem på tabelform, og i stedet gennemgår bivirkningsfrekvenserne for de 7 studier separat.

**Tabel 1**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Forfattere** | **Titel** | **N =** | **Behandling** | **Kontrolbehandling** | **Evidensgrad** | **Responsrate****Behandlingsgruppe** | **Responsrate Kontrolgruppe** | **ARR + NNT** | **P-værdi** |
| Phillips,R.C. 2000 (1) | Treatment of Warts with Candida Antigen injection | N = 149  | Candidaantigen +lidokain 1% i hver vorte, 0,1 ml/vorte, max 1 ml/behandling   | Ingen kontrolgruppe | **4**Retrospektivt studie uden kontrolgruppe | 72% Komplet remission af alle vorter. |   |   |   |
| Johnson,S.M. 2001 (12) | Intralesional injection of Mumps or Candida skin test antigen | N = 115 med mindst én ikke-genital vorteBeh.: 55Kontrol.: 60 | Antigeninjektion af største vorte(45 med mumps og 10 med Candida)Anergiske ptt. beh. med cryo  | Cryobehandling af alle vorter | **2b**Prospektivt kontrolleret studie med randomiseret og ikke-randomiseret arm | 52% Komplet respons18 patienter havde flere vorter og 14 af disse opnåede komplet respons på ALLE vorter | 43% Komplet responsAlle vorter blev cryo-beh. Det er ikke beskrevet hvordan man definerede respons (alle eller kun en?) | ARR = 9%NNT = 11 | P = 0.7 (intention to treat)P = 0.24 (komplet eller partielt respons blandt randomiserede) |
| Signore,R.J. 2002 (11) | Candida albicans intralesional injection immunotherapy of warts | N = 277Beh.: 100 Kontrol:  177 | Candida-antigen-injektion af én vorte (nogle kombineret med lidocain)Ingen forudgående test af immun-reaktion | Standardbeh. (bl.a. cryo., salicylsyre, elektrodissection, aldara og podophyllum resin) | **2b**Prospektivt Ikke-randomiseret kontrollereret studie(stor forskel på grupperne) | 51% Komplet remission af ALLE vorter40% Partielt respons | 48% Komplet remission af ALLE vorter46% Partielt respons | ARR = 3%NNT = 33 | P = 0.528 |
| Clifton,M.M. 2003 (6) | Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps of Candida antigens | N = 47(Børn 4-18 år med en eller flere vorter tidl. Behandlet med frysning og mindst en anden behandling) | Mumps eller Candida antigen injektion afhængig af positiv reaktion |  Ingen kontrolgruppe | **4**Prospektivt ukontrolleret | 47% Komplet respons34% Komplet respons på ALLE vorter |   |   |   |
| Johnson,S.M. 2004 (13) | Intralesional immunotherapy for warts using a combination of skin test antigens: a safe and effective therapy | N = 260 | Antigeninjektion (kombination af mumps, Candida og tric. Rubr.) IKKE forudgået af immun-test. |  Ingen kontrolgruppe | **4**Prospektivt ukontrolleret | 71% Komplet respons på behandet vorte68% med flere vorter oplevede remission af ikke-beh. Vorter. |   |   |   |
| Horn,T.D. 2005 (3) | Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and trichophyton skin test antigen | N = 285 (ikke ansigt eller genitale)N = 201 efter ekslusion af nærmere beskrevne årsagerAntigen: 54Antigen + interferon: 41Interferon: 46Kontrol : 60  | Antigeninjektion (med og uden GM-CSF eller inferon) af største vorte  | Injektion af saltvand | **1b**Prospektivt, randomiseret, enkelt blindet, placebokontrolleret klinisk studium med 4 arme | 54% Antigen alene26% Interferon alene68% Antigen + interferon60% Antigen eller antigen + interferon | 22% Saltvand alene24% Interferon eller saltvand  | 36% Antigen eller kombination sammenlignet med interferon eller saltvand NNT = 2,732% Antigen sammenlignet med saltvand NNT = 3,1 | P < 0.001 Antigen eller kombination sammenlignet med interferon eller saltvand  |
| Maronn,M. 2008 (14) | One-year experience with Candida antigen immunotherapy for warts and molluscum | N = 47 (Molluskler)N = 170 (Vorter alene) | Injektion med Candida antigen |  Ingen kontrolgruppe | **4**Retrospektivt ukontrolleret.Meget få patienter er fulgt op og endnu færre fik Candida-injektion som eneste behandling. | Af 25 opfulgte ptt. med molluskler havde 56% komplet responsAf 55 opfulgte ptt. med vorter havde 87% komplet respons (kun 15 af disse patienter var alene blevet behandlet med Candida-injektion). |   |   |   |

**Bivirkninger**

I de identificerede studier rapporteredes følgende bivirkninger ved antigen injektion:

Clifton et al (6) rapporterede, efter 47 behandlinger, bivirkninger hos 50% i form af kløe, og hos 10% sås kortvarigt ødem og erytem.

Horn et al (3) rapporterede bivirkningerne efter ialt 1027 behandlingsseancer:

4,6%: Feber og myalgier, mest hyppigt i gruppen der samtidigt fik interferon, men stadig langt hyppigere end ved saltvandsinjektion.

4,5%: Ødem og erytem sv. til injektionsstedet;  disse var ligeligt fordelt imellem behandlingsgrupperne.

Johnson et al (12) rapporterede, på baggrund af 55 antigen-injicerede patienter, at 6 udviklede influenzasymptomer indenfor 12 timer, som remitterede indenfor 24 timer og bedredes på NSAID-behandling. Der blev ikke angivet frekvenser for andre bivirkninger, men det noteredes, at ingen patienter oplevede varig smerte efter injektionsperioden.

Signore RJ (11) anførte en detaljeret opgørelse af bivirkninger efter Candida-antigen-injektion sammenlignet med traditionel behandling, i et prospektivt, ikke-randomiseret studie (N=277). Resultaterne var som følger:

5%: Influenzasymptomer. 3%: Lokalt erytem. 2%: Ødem. 2%: Smerter. 1%: Milier. 1%: Hovedpine. 1%: Ømhed over 1 uge. 1%: Herpes Zoster.

Eneste signifikante forskel mellem antigen- og kontrolgruppen var influenzasymptomer (P=0.05), der optrådte hyppigere i antigengruppen. I kontrolgruppen så man til gengæld 9% (P=0.003) med hypertrofiske ar, men ingen i antigen-gruppen.

Phillips et al (1) rapporterede i en retrospektiv journalgennemgang (N=149) om bivirkninger ved Candida-antigen-injektion. 48%: Ingen bivirkninger. 22%: Kløe. 17%: Brænden eller smerte under injektion. 13%: Smerte efter injektion (3% moderat til svær). 9%: Afskalning eller farveændring. 1%: Ardannelse.

Maronn et al (14) rapporterede i en retrospektiv journalgennemgang af 170 vortebehandlede patienter, hvor der blev givet Candida-antigen:

28%: kløe. 18%: Bulla. 12%: Ingen bivirkninger. 5%: Afskalning. 1,5%: Ødem. 0,5%: Erytem.

Johnson et al (13) anførte bivirkninger hos 81 (39,3%) patienter. Af disse oplevede 53 (25,7%) ødem, erytem og kløe sv. til injektionsstedet og 28 (13,6%) fik influenza-lignende symptomer i mindre end 24 timer.

**Diskussion**

Fraset Horn et al (3), er der generelt tale om studier med lav evidensgrad, 2b eller derunder, som enten er uden kontrolgruppe eller ikke viser signifikant forskel sammenlignet med standardbehandling.

Det placebokontrollerede studie af Horn et al (3), er samtidig det eneste kontrollerede forsøg, som har vist en signifikant effekt af behandlingen (p<0.001) og der er samtidig tale om en klinisk betydende effekt (ARR=32%; NNT=3,1).

Vi har identificeret flere problemer med designet af dette studie, der har evidensgrad 1b.

Der er tale om et enkelt-blindet randomiseret studie, men da der er opstillet klart definerede objektive effektmål vurderes den manglende blinding af behandlerne, ikke at have haft større betydning for tolkningen af resultaterne.

Man har, som i de fleste studier, ekskluderet patienter, der ikke reagerede på en prætest, hvilket er uheldigt, da man må formode, at man i praksis også ville behandle disse patienter. Det har man bl.a. gjort i flere andre studier (1,11,13,14). Horn et al (3) har således ekskluderet 18% af patienterne.

Forfatterne, Dr. Horn og Dr. Johnson, har patent på et antigenprodukt, og andel i et firma, som er oprettet til at markedsføre det produkt, som er undersøgt i deres studie (3).

Man har i flere studier (1,11,13,14), vist en effekt af antigeninjektion uden prætest, men studierne var enten ukontrollerede, eller resultaterne var ikke signifikante.

I de øvrige kontrollerede studier (11,12) anvendte man forskellige behandlinger i kontrolgrupperne, og kun det ene havde en undergruppe, hvor patienterne blev randomiseret (12), hvorfor de ikke er direkte sammenlignelige.

For alle studierne gælder det, at patienter der blev inkluderet, havde en eller anden form for behandlingsresistente vorter, men der blev ikke redegjort for tidligere behandling i alle studierne.

Behandlingerne var eksperimentelle, og blev givet i speciallægepraksis i USA. Man må derfor formode en vis grad af selektions-bias i studierne, hvorfor der indgik en højere andel af behandlingsresistente patienter, ift. de studier, som ligger til grund for første-linie behandlinger som cryo- og salicylsyre-behandling. Denne bias må forventes at medføre en underestimereing af effekten af antigen-injektion.

Effekten af antigeninjektion, underestimeres sandsynligvis yderligere af, at placebobehandlingen med saltvandsinjektion (3) i sig selv er destruktiv, og derfor potentielt aktiv.

Man ser også en relativt høj gennemsnitsalder af patienterne i flere af studierne (1,3,11-13). I det placebokontrollerede studie (3) viste man en lavere responsrate hos patienter ældre end 40 år (p<0.01).

I to af de ikke-randomiserede studier sås selektions-bias, hvor patienterne var væsentligt yngre i antigen-, sammenlignet med kontrolgrupperne (11,12). Man fandt her, en relativt høj responsrate, men ikke signifikant forskel sammenlignet med kontrolgrupperne, hvor der også blev givet aktiv behandling.

Mht. de rapporterede bivirkninger, vanskeliggøres tolkningen af, at der er givet forskellige behandlinger i de 7 studier. Desuden er bivirkningsfrekvenserne dårligt beskrevet i flere af publikationerne.

I det væsentligste studie (3) har man, som tidligere nævnt, givet et bestemt antigen afhængig af reaktionen ved forudgående hudtest. I et andet (13) har man givet en kombination af tre forskellige antigener uden forudgående testning. I et tredie har man givet Candida antigen i varierende koncentrationer (11).

Der er i det hele taget givet forskellige Candida-antigen-koncentrationer på tværs af studierne, hvilket har resulteret i forskellige bivirkningsrater (15).

Overordnet, var der ganske få patienter, der udgik af studierne pga. bivirkninger. Der var dog en relativt stor gruppe patienter, som ikke blev fulgt op i flere af studierne, ofte af ukendte årsager.

De bivirkninger, der blev rapporteret, var kortvarige og milde.

Lokalreaktioner omfattede smerte, blæredannelse og afskalning af hud samt lokalt erytem og ødem (16).

Sjældnere bivirkninger var udslæt, sovende fornemmelse, væsken, ardannelse og forbigående almensymptomer såsom feber og smerter (16).

Specielt skal det noteres, at man i de kontrollerede studier ikke har bemærket ardannelse efter antigeninjektion. Man så derimod ardannelse hos 9% i kontrolgruppen, hvor der blev givet traditionel behandling (p=0.003) (11).

Den eneste publicerede, potentielt alvorlige, komplikation (16), rapporteredes i en kasuistik, der beskriver en smertefuld, og misfarvet finger, efter injektion af periungual vorte. Tilstanden remitterede spontant uden sequelae. Forud for denne reaktion, blev der givet en meget høj koncentration af antigen, næsten 100 gange højere end den mest anvendte (15).

**Konklusion**

Der er store metodemæssige problemer med opbygningen af studierne, som både vanskeliggør vurderingen af effekten og anvendeligheden i almen praksis.

Ved vores artikelgennemgang findes behandlingen med Candida-antigen-injektion signifikant mere effektiv end placebo (3).

På baggrund af kvaliteten af de identificerede studier, vurderes effekten, sammenlignet med standardbehandling, ikke tilstrækkeligt dokumenteret, men man ser generelt høje responsrater, og specielt så man signifikant flere patienter, hvor også ikke-behandlede vorter forsvandt under behandlingen (3).

Omvendt er der intet i studierne der peger på, at effekten af Candida-antigen-injektion er ringere end standardbehandling.

Det skal noteres, at der foreligger meget ringe dokumentation for effekten af gængse vortebehandlinger, bortset fra salicylsyrepræparater (5).

Bivirkningerne ved behandlingen synes at være beskedne og kortvarige, og der lader specielt ikke til at være risiko for ardannelse, som er en hyppig komplikation især ved cryobehandling.

Der er tale om en praktisk anvendelig, billig og tilsyneladende skånsom behandling, sammenlignet med hyppigt anvendte alternativer.

Candida-antigen er ikke godkendt til behandling af kutane vorter og ikke umiddelbart kommercielt tilgængeligt i Europa.

Der er behov for yderligere randomiserede kontrollerede forsøg, der sammenligner antigen-behandling med lokalbehandling med salicylsyre, som er den bedst dokumenterede standardbehandling, ifølge den seneste Cocrane-analyse (5).

Det vil være fordelagtigt at anvende et antigen, eller anden immunogen behandling, som er tilgængelig på det Europæiske marked og ikke nødvendiggør en prætest. Et eksempel kunne være MFR-vaccine, som det meste af befolkningen allerede er immuniserede overfor, og hvor der foreligger udførlig sikkerhedsmæssig dokumentation.

Der er for nylig publiceret et meget lovende, randomiseret kontrolleret studie, hvor man netop har givet intralæsional MFR-vaccine sammenlignet med saltvandsinjektion og opnået responsrater på over 80% (p<0.001) (17).

**Referencer**

(1) Phillips RC, Ruhl TS, Pfenninger JL, Garber MR. Treatment of warts with Candida antigen injection.

Arch.Dermatol. 2000 Oct;136(10):1274-1275.

(2) Grinsted P, Rasmussen HB. Vorter - en behandlingsmæssig udfordring. MPL 2005 Mar 2005;3(83):347-351.

(3) Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. Arch.Dermatol. 2005 May;141(5):589-594.

(4) Baker GE, Tyring SK. Therapeutic approaches to papillomavirus infections. Dermatol.Clin. 1997 Apr;15(2):331-340.

(5) Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts (Review). Cochrane Database Syst.Rev. 2009(The Cochrane Library 2009 Issue 1).

(6) Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. Pediatr.Dermatol. 2003 May-Jun;20(3):268-271.

(7) Goldstein BG, Goldstein AO. **Cutaneous warts**. 2009; Available at: <http://www.uptodate.com/>, 2010.

(8) Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am.Fam.Physician 2005 Aug 15;72(4):647-652.

(9) Habif TP. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. 4th ed. USA: Mosby; 2004.

(10) Tuggy M, Fowler GC, Garcia J, Newkirk G. Pfenninger and Fowler's Procedures for Primary Care 2nd Edition. 2nd ed.: Mosby; 2005.

(11) Signore RJ. Candida albicans intralesional injection immunotherapy of warts. Cutis 2002 Sep;70(3):185-192.

(12) Johnson SM, Roberson PK, Horn TD. Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens: a novel immunotherapy for warts. Arch.Dermatol. 2001 Apr;137(4):451-455.

(13) Johnson SM, Horn TD. Intralesional immunotherapy for warts using a combination of skin test antigens: a safe and effective therapy. J.Drugs Dermatol. 2004 May-Jun;3(3):263-265.

(14) Maronn M, Salm C, Lyon V, Galbraith S. One-year experience with Candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. Pediatr.Dermatol. 2008 Mar-Apr;25(2):189-192.

(15) Signore RJ. An alarming complication of Candida albicans antigen treatment of recalcitrant warts. Dermatitis 2005 Dec;16(4):216; author reply 216-7.

(16) Perman M, Sterling JB, Gaspari A. The painful purple digit: an alarming complication of Candida albicans antigen treatment of recalcitrant warts. Dermatitis 2005 Mar;16(1):38-40.

(17) Nofal A, Nofal E. Intralesional immunotherapy of common warts: successful treatment with mumps, measles and rubella vaccine. J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol. 2010 Feb 25.

**Bilag 1**

Redskaber til vurdering af studier:

Fra bogen Evidence-Based Medicin How to Practice and Teach EBM Third Ed.:

Card 3A **THERAPY (single trials)**

**Is this evidence about therapy valid?**

1. Was the assignment of patients to treatment randomized?

2. Was the randomization concealed?

3. Were the groups similar at the start of the trial?

4. Was follow-up of patients sufficiently long and complete?

5. Were all patients analyzed in the groups to which they were randomized?

Some finer points:

6. Were patients, clinicians and study personnel kept blind to treatment?

7. Were groups treated equally, apart from the experimental therapy?

**Is this valid evidence about therapy important?**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Event rate = stroke (mean follow-up 5 years)** | **Relative risk reduction** **(RRR)** | **Absolute risk reduction (ARR)** | **Number needed to treat (NNT)** |
| **Control rate (CER)** | **Experimental event rate (EER)** | |**CER**- **EER**|**/CER** | |**CER**- **EER**| | **1/ARR** |
| MRC trial | 5.7% | 4.3% | |5.7%  4.3%|/5.7% = 25% | |5.7%  4.3%|= 0.014 or 1.4% | 1/1.4% = 72 |
| Hypothetical,trivial case | 0.000057% | 0.000043% | |0.000057% - 0.000043%|/0.000057% = 25% | |0.000057% 0.000043%| = 0.000014% | 1/0.000014% = 7142857 |

1. What is the magnitude of the treatment effect?

2. How precise is the estimate of the treatment effect?

**Can we apply this valid, important evidence about therapy in caring for our patient?**

1. Is our patient so different from those in the study that its results cannot apply?

2. Is the treatment feasible in our setting?

3. What are our patient’s potential benefits and harms from the therapy?

4. What are our patient’s values and expectations for both the outcome we are trying to prevent and the treatment we are offering?

Card 3B **THERAPY**

**Guides for whether to believe apparent qualitative differences in the efficacy of therapy in some subgroups of patients**

A qualitative difference in treatment efficacy among subgroups is likely only when ALL the following questions can be answered “yes”:

1. Does it really make biological and clinical sense?

2. Is the qualitative difference both clinically (beneficial for some but useless or harmful for others) and statistically significant?

3. Was it hypothesized before the study began (rather than the product of dredging the data)?

4. Was it one of just a few subgroup analyses carried out in the study?

5. Has the result been confirmed in other independent studies?

**The likelihood of help vs. harm (LHH)**

In applying a systematic review or RCT to an individual patient, we need to consider:

● Our patient’s risk, relative to patients in the trial, of the event we hope to prevent with the treatment: ft.

● Our patient’s risk, relative to patients in the trial, of the side-effect we might cause from the treatment: fh.

● Our patient’s perception of the severity of the event we’re trying to prevent relative to the side-effect we might cause: s.

**The likelihood of help vs. harm is (1/NNT)**x **ft**x **s vs. (1/NNH)**x **fh**

For example, suppose we’re applying a trial with an NNT of 9 and an NNH of 12 and we think our patient is at just half the risk of the event but at twice the risk of the side-effect, then the “raw” LHH before we adjust it for our patient’s perception of relative severity is 1/9 x 0.5 vs. 1/12 x 2 = 1/18 vs. 1/6, or three times as likely to harm vs. help the patient. However, if our patient regards the severity of the event that the treatment might

prevent to be six times worse than the side-effect it might cause, then the final LHH = 1/18 x 6 vs. 1/6, or two times as likely to help vs. harm.

**Bilag 2**

**Fra bogen Evidensbaseret medicin 2. udgave. Inger Bak Andersen og Peter Matzen:**

Tabel 6.1: Tjekliste for randomiseret kontrolleret forsøg

|  |  |
| --- | --- |
| 1) | Er studiet relevant?       Ligner det spørgsmål, som artiklens forfatter vil belyse, dit kliniske spørgsmål?       Hvilke in- og ekslusionskriterier er anvendt?       Ligner artiklens patienter din patient? |
| 2) | Er studiet validt (troværdigt)?       Var det et randomiseret studie?       Var den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen sammenlignelige?       Er der redegjort for alle randomiserede patienter?       Er resultaterne gjort op efter ”intension to treat”? |
| 3) | Hvad er resultatet? |
| 4) | Eventuel kommentar |
| 5) | Er behandlingen egnet til din patient? |

Tabel 6.2: Tjekliste for observationelle behandlingsstudier – kohorte- eller case-kontrol-undersøgelser.

|  |  |
| --- | --- |
| 1) | Er studiet relevant?       Ligner det spørgsmål, som artiklens forfatter vil belyse, dit kliniske spørgsmål?       Hvilke in- og ekslusionskriterier er anvendt?       Ligner artiklens patienter din patient? |
| 2) | Er studiet validt (troværdigt)?       Var det et kohorte- eller et case-kontrol-studie?       Var behandlingsgruppen og kontrolgruppen sammenlignelige?       Var opfølgningen lang nok? |
| 3) | Hvad er resultatet? |
| 4) | Eventuel kommentar |
| 5) | Er behandlingen egnet til din patient? |

**Bilag 3 Evidensgrader**

**Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009)**

<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

What are we to do when the irresistible force of the need to offer clinical advice meets with the immovable object of flawed evidence? All we can do is our best: give the advice, but alert the advisees to the flaws in the evidence on which it is based.

The CEBM 'Levels of Evidence' document sets out one approach to systematising this process for different question types.

(For definitions of terms used see our [glossary](http://www.cebm.net/?o=1116))

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Level** | **Therapy / Prevention, Aetiology / Harm** | **Prognosis** | **Diagnosis** | **Differential diagnosis / symptom prevalence study** | **Economic and decision analyses** |
| 1a | SR (with homogeneity\*) of RCTs | SR (with homogeneity\*) of inception cohort studies; CDR"  validated in different populations | SR (with homogeneity\*) of Level 1 diagnostic studies; CDR"  with 1b studies from different clinical centres | SR (with homogeneity\*) of prospective cohort studies | SR (with homogeneity\*) of Level 1 economic studies |
| 1b | Individual RCT (with narrow Confidence Interval"¡) | Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR"  validated in a single population | Validating\*\* cohort study with good" " "  reference standards; or CDR"  tested within one clinical centre | Prospective cohort study with good follow-up\*\*\*\* | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses |
| 1c | All or none§ | All or none case-series | Absolute SpPins and SnNouts" "  | All or none case-series | Absolute better-value or worse-value analyses " " " "  |
| 2a | SR (with homogeneity\*) of cohort studies | SR (with homogeneity\*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs | SR (with homogeneity\*) of Level >2 diagnostic studies | SR (with homogeneity\*) of 2b and better studies | SR (with homogeneity\*) of Level >2 economic studies |
| 2b | Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up) | Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR"  or validated on split-sample§§§ only | Exploratory\*\* cohort study with good" " "  reference standards; CDR"  after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases | Retrospective cohort study, or poor follow-up | Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses |
| 2c | "Outcomes" Research; Ecological studies | "Outcomes" Research |   | Ecological studies | Audit or outcomes research |
| 3a | SR (with homogeneity\*) of case-control studies |   | SR (with homogeneity\*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity\*) of 3b and better studies | SR (with homogeneity\*) of 3b and better studies |
| 3b | Individual Case-Control Study |   | Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards | Non-consecutive cohort study, or very limited population | Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations. |
| 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§) | Case-series (and poor quality prognostic cohort studies\*\*\*) | Case-control study, poor or non-independent reference standard | Case-series or superseded reference standards | Analysis with no sensitivity analysis |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles" | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles" |

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

**Notes**

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

* ***EITHER*** a single result with a wide Confidence Interval
* ***OR*** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

|  |  |
| --- | --- |
| \* | By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level. |
| "  | Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.) |
| "¡ | See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals. |
| § | Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it. |
| §§ | By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders. |
| §§§ | Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples. |
| " "  | An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis. |
| "¡"¡ | Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits. |
| " " "  | Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study. |
| " " " "  | Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive. |
| \*\* | Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'. |
| \*\*\* | By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors. |
| \*\*\*\* | Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic) |

**Grades of Recommendation**

|  |  |
| --- | --- |
| A | consistent level 1 studies |
| B | consistent level 2 or 3 studies ***or*** extrapolations from level 1 studies |
| C | level 4 studies ***or*** extrapolations from level 2 or 3 studies |
| D | level 5 evidence ***or***troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level |

*"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.*

Page last edited: 03 January 2010