

Kommentarer til svar 810 og 811 vedrørende CFS, IBS og fibromyalgi - som også kaldes funktionelle lidelser

Baggrund:

Svar på spørgsmål 810¹ og 811² er en uddybelse af spørgsmål 612³ og 704⁴.

Der benyttes data fra to behandlingsforsøg – beskrevet i to videnskabelige artikler - for at besvare spørgsmål 612, 704, 810 og 811. Af svar på spørgsmål 704 fremgår det, at der tilsyneladende er foretaget en ny analyse på data fra de to forsøg fra Forskningsklinikken for Funktionelle Lidelser (FFL). De statistiske analyser fra de to forsøg i artiklerne er således kun delvist anvendt svar til folketinget. Der er også foretaget en ny analyse, som danner grundlag for svar til folketinget. Det skaber forvirring, at der er to måder de to forsøg anvendes på, når der skal svares.

De to forsøg er her kaldet forsøg 1⁵ og forsøg 2⁶. Det første forsøg er med kognitiv terapi, og det andet er med mindfulness.

Her er antal patienter talt op:

	Forsøg 1		Forsøg 2		I alt	
	FFL	Egen læge	FFL	FFL		
	Kognitiv terapi	Kontrol gruppe	Mindfulness	Treatment as usual		
Opgørelse over antal patienter						
CFS	30	41	42	46	159	CFS
Fibromyalgi	38	40	48	51	177	Fibro
IBS	19	24	26	25	94	IBS
Patienter i alt i hver gruppe start	54	66	59	60	239	patienter
Patienter med data sidst i forsøget	44	50	46	44	184	patienter
Patienter der har leveret alle data	43	42	41	40	166	patienter

Patienterne kan have flere diagnoser ,

derfor er summen af antal patienter kun henholdsvis 54, 66, 59 og 60.

Dvs i alt indgår 239 patienter i de to forsøg - og det er incl.

Kontrolgruppe.

En del patienter leverer ikke data til forsøgene, så der er kun 184 patientdata til statistik

CFS = Chronic Fatigue Syndrome, IBS = Irritable Bowel Syndrome (irritable tyktarm)

Langtidsdata fra patienter fra de to behandlingsmetoder, som FLL har evalueret i de to forsøg udgør 44 + 46 patienter. Dvs i alt 90 patienter.

Medtager man kontrolgruppen fra forsøg 2 (her er kontrolgruppen også behandlet ved FFL) er der langtidsdata fra 44 + 46 + 44 patienter. Dvs i alt 134 patienter.

Spørgsmål 810 og 811

Spørgsmål nr. 810:

"Vil ministeren med henvisning til SUU alm. del - bilag 424, oplyse, om den rapporterede forbedring på henholdsvis 67% for fibromyalgi, 65% for kronisk træthedssyndrom og 58% for irritabel tyktarm er statistisk signifikant?"

Svar:

Jeg har til besvarelsen af dette spørgsmål indhentet nedenstående bidrag fra Region Midtjylland, som jeg henholder mig til:

"Ved statistisk signifikans menes om en videnskabelig observation er udtryk for en tilfældighed eller ej, og dette udtrykkes ofte i en såkaldt p værdi. Det vil sige en sandsynlighed for, om det er tilfældet. Idet der ikke er foretaget nogen sammenligninger, og man derfor ikke kan teste, om der er en statistisk forskel, kan man således ikke tale om statistisk signifikans.

Derimod kan der spørges til, hvorvidt der er Klinisk signifikans. Klinisk signifikans er et mål for, om en given behandlingseffekt er af klinisk betydning. De rapporterede forbedring er der fremgår af den pågældende undersøgelse, er klinisk signifikante".

Spørgsmål nr. 811:

"Vil ministeren med henvisning til SUU alm. del - bilag 424 oplyse, hvilket antal patienter de givne procentsatser svarer til?"

Svar:

Jeg har til besvarelsen af dette spørgsmål indhentet nedenstående bidrag fra Region Midtjylland, som jeg henholder mig til:

"Af patienterne med fibromyalgi havde 67 % (73 ud af 109) det bedre 1 år efter afsluttet behandling. 25 % (27 ud af 109) oplevede en meget stor forbedring, yderligere 18 % (20 ud af 109) en væsentlig bedring. Af dem der modtog intensiv psykologisk behandling havde 12 % (8 ud af 69) et fysisk helbred der var ens eller bedre end befolkningsgennemsnittet 1 år efter afsluttet behandling, hvilket var tilfældet for 3 % (1 ud af 40) hos dem, der modtog individuel rådgivning.

Af patienterne med kronisk træthedssyndrom havde 65 % (60 ud af 93) det bedre 1 år efter afsluttet behandling. 25 % (23 ud af 93) oplevede en meget stor forbedring, yderligere 14 % (13 ud af 93) en væsentlig bedring. Af dem, der modtog intensiv psykologisk behandling, havde 12 % (7 ud af 57) et fysisk helbred, der var ens eller bedre end befolkningsgennemsnittet 1 år efter afsluttet behandling, hvilket var tilfældet for 0 % (0 ud af 36) hos dem der modtog individuel rådgivning.

Af patienterne med irritabel tyktarm havde 58 % (31 ud af 53) det bedre 1 år

efter behandlingen. 21 % (11 ud af 53) oplevede en meget stor forbedring, yderligere 15 % (8 ud af 53) en væsentlig bedring. Af dem der modtog intensiv psykologisk behandling havde 12 % (4 ud af 34) et fysisk helbred der var ens eller bedre end befolkningsgennemsnittet 1 år efter afsluttet behandling, hvilket var tilfældet for 0 % (0 ud af 19) hos dem der modtog individuel rådgivning”.

Kommentar til svar på spørgsmål 810

Spørgsmål 810 er ikke besvaret. I stedet er der formuleret et nyt spørgsmål, som kan besvares i en positiv ånd.

Naturligvis kan man spørge om et oplyst behandlingsrespons er statistisk signifikant.

I svar 810 står der, at statistisk signifikans ofte udtrykkes i en såkaldt p værdi. Helt enig.

Og i den første artikel ”Cognitive–behavioural group treatment for a range of functional somatic syndromes: randomised trial” (som er anvendt som reference for svar 704, 810 og 811) står der:

”Results Participants receiving STreSS had a greater improvement on the primary outcome (adjusted mean difference 4.0, 95% CI 1.4–6.6, P = 0.002) and on most secondary outcomes.”

Og under afsnittet med oplysning om anvendt statistik står der:

“A sample size of 120 participants was estimated to provide 83% power, at the 5% significance level, to reject the null hypothesis of no difference in improvement between the two groups, when a difference of 5 points on the PCS was assumed and losses to follow-up of 15% in the STreSS group and 30% in the comparison group were allowed.”

Så artiklen arbejder fint med statistisk signifikans og p-værdier. Men i den nye analyse, der er konstrueret for at svare folketinget benytter man sig ikke af denne viden.

Kigger vi på den anden artikel som danner grundlag for svar 704, 810 og 811 ”Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes — Randomized trial with one-year follow-up”, finder vi følgende oplysninger:

“Results: The study is negative as we could not demonstrate a different development over time for the two groups ($F(3,2674)=1.51$, $P=.21$). However, in the mindfulness therapy group, improvement was obtained toward the end of treatment and it remained present at the 15-month follow-up, whereas the enhanced treatment as usual group achieved no significant change until 15-month follow-up. The change scores averaged half a standard deviation which amounts to a clinically significant change, 29% changed more than 1 standard deviation. Significant between-group differences were observed at treatment cessation.”

Og under artiklens afsnit med statistik:

“Furthermore, we present estimates of difference in scores from baseline to follow-up in each group with 95% confidence intervals (CI). We estimated the effect size of the group differences as Cohen's d. For all analyses, statistical significance was set to $p < 0.05$.”

Også her anvendes p værdier og statistisk signifikans.

Så hvorfor vil man i svar 810 ikke anvende oplysninger fra de to artikler, hvor man henter data fra?

Svaret er faktisk givet i teksten i 810: *”Idet der ikke er foretaget nogen sammenligninger, og man derfor ikke kan teste, om der er en statistisk forskel, kan man således ikke tale om statistisk signifikans.”*

”Ikke er foretaget nogen sammenligning...” Det er jo lige netop det de to artikler gør. Man sammenligner behandlingsformer for at se, om den ene metode er bedre end den anden. Metoder som FFL massivt udbreder til alle de lidelser, de kan få ind under begrebet ”funktionelle lidelser”.

Så hvis tallene oplyst til folketinget ikke længere er tal fra sammenligningen, så har man medtaget patienter andet steds fra end fra behandlingsgrupperne i de to artikler. Jeg går ud fra, at patienterne er hentet fra kontrolgruppen i forsøg 2. Og det klart – hvis man medtager kontrolgruppen i resultatformidlingen, så går sammenligningen og statistikken tabt.

Svar i spørgsmål 811 støtter denne formodning om at kontrolgruppen indgår.

Kommentar til svar på spørgsmål 811

Der er et delvist svar i 811, så prøver jeg at udregne resten.

Fra de to artikler ved vi, at der er langtidsdata for henholdsvis 44 og 46 patienter. Dvs der kan i alt være data for 90 patienter.

Imidlertid rapporteres det i svar 811 om 93 med CFS, 109 med fibromyalgi og 53 med IBS (irritabel tarm). Hver patient kan godt have alle tre diagnose, men i princippet bør der max være 90 patienter med hver diagnose. For at nå op på de givne antal, formoder jeg, at man har medregnet kontrolgruppen fra forsøg 2 med mindfulness, idet kontrol-patienterne her også blev behandlet på Forskningsklinikken for Funktionelle lidelser med ”alm behandling”: Det forklarer også, at hermed kan man ikke længere tale om statistisk

signifikans, fordi behandlet gruppe og kontrolgruppe er slået sammen, jvf formuleringen: "Ikke er foretaget nogen sammenligning"

Men hvordan kan det være, at man i et svar til folketinget ikke anvender resultaterne fra artiklerne? Hvorfor laver man en ny analyse, som ikke kan dokumenteres med statistisk signifikans?

Sætter man de oplyste tal ind i skemaet ser det sådan ud:

	har det bedre		stor forbedring		væsentlig forbedring	
	i %	i antal	i %	i antal	i %	i antal
CFS	65	60	25	23	14	13
Fibromyalgi	67	73	25	27	18	20
IBS	58	31	21	11	15	8

Og det kan så udregnes til dette:

Forsøg 1 og Forsøg 2 tilsammen	uændret eller værre		har det bedre minus stor og væsent		stor forbedring		væsentlig forbedring	
	i %	i antal	i %	i antal	i %	i antal	i %	i antal
CFS	35	33	26	24	25	23	14	13
Fibromyalgi	33	36	24	26	25	27	18	20
IBS	42	22	22	12	21	11	15	8
Patienter i alt								

Men disse data er således IKKE underbygge af statistisk signifikans i forhold til en kontrolgruppe.

Hvis man fjerner sammenligningen med en kontrolgruppe, så kan man stadig se om patienterne fik det bedre, men man kan ikke vide, om det skyldes behandlingen eller om det bare var naturens gang.

Hermed kan man ikke længere betragte oplysningerne, som dokumentation for behandlingsmetoden.

Imidlertid **er** noget af sammenligningen fra forsøgene i artiklerne medtaget, idet man i svar 811 sammenligner behandlingsresultater fra "intensiv psykologisk behandling" med "dem der modtog individuel rådgivning". Og så har man sådan set modsagt sig selv i svaret fra 810, hvor man hævder: "Idet der ikke er foretaget nogen sammenligninger..."

Jeg skal også erindre om svaret til spørgsmål 612, hvori der står:

” I det første studie blev psykologisk behandling (kognitiv adfærdsterapi i gruppe) sammenlignet med sædvanlig behandling ved egen læge eller henvisende læge.”

Og

” I det andet studie blev en nyere psykologisk behandling (mindfulness gruppe-behandling) sammenlignet med en individuel korttids-behandling ved en af afdelingens læger.”

Så det ene øjeblik vælger man at benytte sammenligningen i svaret til folketinget, og næste øjeblik fravælger man at benytte sammenligningen. Det skaber forvirring.

Hvad viste de to forsøg egentlig?

Hvis man skulle have henholdt sig til resultaterne fra de to forsøg, havde man fået følgende oplysninger:

Det første behandlingsforsøg med kognitiv terapi havde efter 16 måneder data for 44 patienter. Helbreds-data er opgjort som point på en SF-36 skala. Her er 4 point en netop mærkbar ændring i helbredstilstanden:

- 9 patienter får en forværring, hvoraf den er signifikant hos 3
- 13 har en forbedring, som er under 4 point og hermed ikke er signifikant (men er benævnt "positive change")
- 11 har en forbedring, som er signifikant, dvs over 4 point (benævnt "treatment response")
- 11 markant forbedring, dvs over 8 point (benævnt "marked improvement")

Ikke signifikante ændringer bør anses for "uændret tilstand". En markant forbedring er ikke umiddelbart det samme som at være helbredt.

Det andet behandlingsforsøg er med mindfulness meditationsterapi, og her benyttes også SF-36 skalaen, som mål for forbedringer i helbredet. Det mest interessante målepunkt på skalaen for ME (CFS) patienter, er det der hedder "Physical functioning", og dækker over aktiviteter, som at kunne gå på trapper. Denne faktor kunne ikke forbedres med mindfulness. Der er data for 46 patienter efter 15 måneder, og i gennemsnit har point-scoren for "Physical functioning", kun rykket sig med 2,6 point.

"Results: The study is negative as we could not demonstrate a different development over time for the two groups ($F(3,2674)=1.51, P=.21$). However, in the mindfulness therapy group, improvement was obtained toward the end of treatment and it remained present at the 15-month follow-up, whereas the enhanced treatment as usual group achieved no significant change until 15-month follow-up. The change scores averaged half a standard deviation which amounts to a clinically significant change, 29% changed more than 1 standard deviation. Significant between-group differences were observed at treatment cessation."

Videre skriver forfatterne om de udeblevne behandlingsresultater: *"Another explanation of the low response on the physical functioning scale could be that the strong focus on the observation of the body in the mindfulness therapy group made some patients realize that they were actually worse than they thought."*

"We might have been too optimistic about the specific benefit of meditation and the nonspecific group effect..."

"The negative trial may speak against mindfulness therapy, but on the other hand, mindfulness training may improve stress and emotion regulation and among other factors, bodily symptoms may be experienced due to destructive emotions as a result of distress"

and/or impaired regulation of emotions, symptoms, and pain. Thus, as a theoretical model mindfulness training in the form of mindfulness therapy may gain health.”

Referencer:

¹ Svar på spørgsmål 810 Sags nr.: 1403350 Dok nr.: 1475711

<http://www.ft.dk/samling/20131/almdel/suu/spm/810/svar/1144129/1381232/index.htm>

² Svar på spørgsmål 811, Sags nr.: 1403350 Dok nr.: 1474999

<http://www.ft.dk/samling/20131/almdel/suu/spm/811/svar/1144128/1381230/index.htm>

³ Svar på spørgsmål 612

<http://www.ft.dk/samling/20131/almdel/suu/spm/612/svar/1128294/1357753/index.htm>

⁴ Svar på spørgsmål 704

<http://www.ft.dk/samling/20131/almdel/suu/spm/704/svar/1136550/1369434.pdf>

⁵ "Cognitive-behavioural group treatment for a range of functional somatic syndromes: randomised trial"

Af Andreas Schröder, MD, PhD, Emma Rehfeld, MD, Eva Ørnbøl, MSc, Michael Sharpe, MD, Rasmus W. Licht, MD, PhD and Per Fink, MD, PhD, DrMedSc

The British Journal of Psychiatry 1. doi: 10.1192/bjp.bp.111.098681

<http://bjp.rcpsych.org/content/200/6/499.long>

⁶ Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes — Randomized trial with one-year follow-up, J Psychosom Res (2012), af Lone Overby Fjorback ☒, Mikkel Arendt, Eva Ørnbøl, Harald Walach, Emma Rehfeld, Andreas Schröder, Per Fink, The Research Clinic for Functional Disorders and Psychosomatics, Aarhus University Hospital, Denmark

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.09.006>

http://funktionellelidelser.dk/fileadmin/www.funktionellelidelser.au.dk/Publikationer/Mindfulness_therapy_for_somatization_disorder_and_functional_somatic.pdf