



La oss være pragmatiske

MEDISIN OG TALL

MATS JULIUS STENSRUD

E-post: m.j.stensrud@medisin.uio.no

Mats Julius Stensrud er lege, statistiker og postdoktor ved Avdeling for biostatistikk, Universitetet i Oslo. Han er Fulbright-stipendiat på Harvard School of Public Health.

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

Randomiserte forsøk bør veilede beslutninger i klinisk praksis, men klinisk praksis bør også veilede utformingen av randomiserte forsøk.

Anta at vi skal vurdere et nytt medikament som påvirker beintettheten. Medikamentet ble testet i et klinisk forsøk som inkluderte kvinner i alderen 60–65 år med osteoporose. Kvinnene tok ingen legemidler før studien startet, og de ble randomisert til det nye medikamentet eller placebo. Det primære utfallet var beintetthet etter ett år, målt med røntgen. Medikamentet viste klar bedring i beintetthet, og studien avdekket ikke alarmerende bivirkninger.

Det er likevel ikke opplagt at studien er viktig for behandlingen av osteoporose i praksis, fordi den ikke er skreddersydd for å svare på et klinisk problem. Med andre ord kan vi si at studien mangler *pragmatiske* trekk (1). Disse trekkene kan oppsummeres i tre hovedpunkter: det å favne bredt, ha et utfall som betyr noe og ha realistisk oppfølging.

Favne bredt

For at et randomisert forsøk skal være pragmatisk, bør det inkluderes pasienter som tilsvare pasientene i en vanlig klinisk hverdag. Studien bør altså ha god ytre validitet. Et problem med osteoporosestudien er at den inkluderte en snever gruppe pasienter: Mange kvinner med osteoporose tar minst ett annet legemiddel og er eldre enn 65 år. Noen av pasientene med osteoporose er menn. For forskerne var det praktisk å velge den snevre gruppen, for det fører gjerne til mindre statistisk usikkerhet. Dessuten har kvinnene i studien antakelig lavere risiko for bivirkninger, blant annet fordi de ikke tok andre legemidler.

Et utfall som betyr noe

Utfallet i pragmatiske studier skal være direkte relevant for pasientene. For forskerne var det nyttig å se på beintetthet, fordi medikamentets virkestoff var ment å påvirke beintettheten direkte. Men de færreste pasienter er interessert i beintetthet i seg selv. Et klinisk relevant utfall kunne vært antallet som fikk lårhalsbrudd.

Når vi analyserer randomiserte forsøk, er det viktig å tenke på hvordan effekter presenteres. Relative effektmål oppgis ofte i kliniske studier. For eksempel brukes hasardratioer hyppig,

men de færreste forskere, klinikere eller pasienter skjønner hvordan de skal tolke en hasardratio. Derfor er det mye mer *pragmatisk* å oppgi et effektmål som folk forstår. Den absolutte risikoen for lårhalsbrudd ved ett eller flere tidspunkt er noe de fleste forstår. Dessuten er per protokoll-effekter ofte mer relevante for pasienter enn behandlingsintensjonseffekter, selv om sistnevnte kan tolkes kausalt under svakere forutsetninger (2).

Realistisk oppfølging

For det tredje bør et pragmatisk forsøk foregå i en realistisk klinisk setting. En kirurgisk operasjon bør for eksempel gjøres av kirurger i en vanlig sykehushverdag. Etter en intervensjon bør pasientene også følges opp på samme måte som i en klinisk hverdag. Sammenliknet med tradisjonelle randomiserte forsøk, er det derfor fare for at etterlevelsen blir dårligere og frafallet større.

Placebo og pasientblinding er heller ikke pragmatiske trekk. Selvsagt er placebo og pasientblinding nyttig for å sikre intern gyldighet, men placebo er ikke et realistisk behandlingsalternativ: I en vanlig klinisk hverdag må vi gjerne velge mellom to eller flere behandlinger, og det er mer relevant å sammenlikne behandlingene direkte. Pasientenes motivasjon for å følge studieprotokollen kan også påvirkes av at de ikke vet om de får behandling eller placebo. Dessuten er det praktisk vanskelig å gi placebo i en vanlig klinisk hverdag, f.eks. kan ikke placebotabletter hentes på et vanlig apotek.

En kunstig todeling

For mer enn 50 år siden foreslo forskerne Schwartz og Lellouch (3) et skille mellom pragmatiske forsøk og forklaringsforsøk (explanatory trials). Det pragmatiske forsøket skal svare på et klinisk relevant spørsmål, og dermed skal det pragmatiske forsøket direkte hjelpe beslutningstakere, for eksempel leger. De pragmatiske trekkene jeg har diskutert er kjennetegn ved et pragmatisk forsøk.

Forklaringsforsøket har som mål å vise at en behandling fungerer i *prinsippet*. Disse forsøkene er ofte konstruert slik at sjansen for å oppdage en effekt er maksimal. Derfor rekrutteres individer med høy risiko for primærutfallet og lav risiko for bivirkninger. Utfallsmålet er gjerne direkte knyttet til behandlingens virkningsmekanisme.

Todelingen mellom forklaringsforsøk og pragmatiske forsøk er nok kunstig. De fleste studier befinner seg på en skala mellom å være forklarende og pragmatiske. Mange studier som smykker seg med ordet pragmatisk, er heller ikke så klinisk relevante som de gir inntrykk av (4). Jeg tror uansett det er bra at begrepet pragmatisk har blitt en slags hedersbetegnelse, og det er ofte riktig å etterstrebe pragmatiske trekk. Men pragmatisme stiller større krav til forskerne. Analysene må gjøres varsomt, blant annet på grunn av mangel på placebo, ingen blinding, stor heterogenitet og mye frafall. Spørsmålet som er mest klinisk relevant, er sjelden spørsmålet som er lettest å besvare.

LITTERATUR:

1. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med* 2016; 375: 454–63. [PubMed][CrossRef]
 2. Stensrud MJ. Er det intensjonen som teller? *Tidsskr Nor Legeforen* 2019; 139. doi: 10.4045/tidsskr.18.0956. [PubMed][CrossRef]
 3. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967; 20: 637–48. [PubMed][CrossRef]
 4. Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* 2018; 16: 49. [PubMed][CrossRef]
-

