



Randomisering under en pandemi

MEDISIN OG TALL

MATS JULIUS STENSRUD

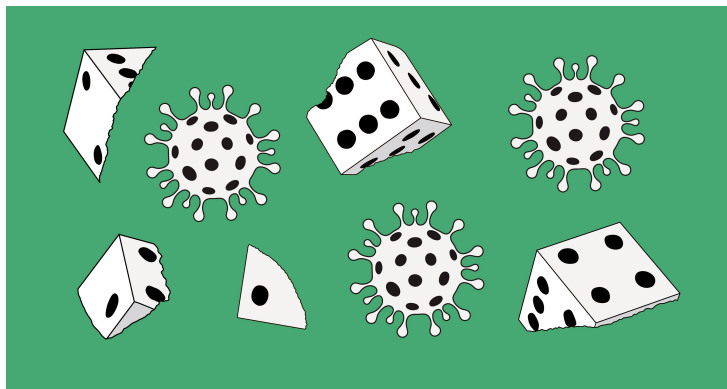
E-post: mstensrud@hsph.harvard.edu

Mats Julius Stensrud er lege og postdok ved Harvard University og Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JON MICHAEL GRAN

Jon Michael Gran er førsteamanuensis i biostatistikk ved Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Randomisering er en bærebjelke i evidensbasert medisin. Men kan randomiserte forsøk hjelpe oss til å ta bedre beslutninger under en pandemi?



Koronapandemien har gitt rom for mange forhastede initiativer til randomiserte forsøk, som neppe kan veilede fremtidige beslutninger. Illustrasjon: Tidsskriftet

La oss anta at hele Oslos befolkning deltok i et randomisert forsøk, der halvparten fikk en ny covid-19-vaksine og halvparten fikk placebo. Siden covid-19 er en smittsom sykdom, kan vi forvente at denne studien underestimerer effekten av vaksinen: En effektiv vaksine vil redusere hvor mye smitte som sirkulerer i befolkningen, og derfor redusere sykdomsforekomsten også i placebogruppen.

La oss nå anta at vi utførte en ny studie, der skolene i Oslo ble randomisert til å holde åpent eller stengt. I denne studien vil vi forvente en tilsvarende utvanningseffekt. En familie som tilhører en åpen skole, kan spre viruset til familier som tilhører lukkede skoler, og motsatt. For eksempel kan foreldre fra ulike skoler ta samme buss, handle i samme butikk eller dele arbeidsplass. Hvis åpningen av skoler øker virusspredningen utenfor skolekretsen, vil vi forvente at negative effekter av denne intervensjonen blir underestimert.

Interferens

Disse to eksemplene illustrerer det generelle fenomenet *interferens* (1, 2): En behandling som gis til et enkeltindivid, påvirker ikke bare utfallet hos dette individet, men også hos andre individer. I motsetning til i randomiserte forsøk uten interferens forventer vi at utfallet i slike studier varierer med andelen som blir randomisert til hver gruppe. Utfallene i en studie der 70 % av skolene randomiseres til åpning, er forventet å være forskjellig fra en studie der 30 % av skolene randomiseres til åpning.

Generelt må man være ekstra varsom med utformingen, analysen og tolkningen av randomiserte forsøk med interferens. Ofte er beslutningstakere interessert i både hvordan et tiltak virker isolert på individet, og hvordan tiltaket påvirker andre. Man er interessert i den biologiske effekten av en ny vaksine på enkeltindivider eksponert for viruset, og i den *indirekte* effekten av vaksinen på andre individer, som blant annet kan bidra til flokkimmunitet. Et vanlig randomisert forsøk kan ikke skille mellom disse effektene uten ekstra antakelser. Man kan gjøre modifiserte randomiserte forsøk i to stadier (1), men dette gjøres dessverre sjelden i praksis, fordi slike forsøk er ressurskrevende.

Det er også mulig å endre utformingen av det randomiserte forsøket slik at utvanningseffekten blir minst mulig. I stedet for å inkludere hele Oslo i vaksinstudien kunne vi for eksempel ha rekruttert en liten andel, la oss si 5 % av befolkningen. Dette vil ha mindre innvirkning på prevalensen av viruset – vi vil se liten effekt av vaksinen på sykdomsforekomsten.

Et annet alternativ er å utforme forsøket slik at det undersøker effekten på sykdomsforekomsten. Det er for eksempel naturlig å anta at smittespredningen mellom skoler og familier i forskjellige byer er mindre enn spredningen innad i en by. I stedet for å gjøre studien i Oslo, kunne vi ha inkludert byer og kommuner fra hele landet. Vi kunne ha randomisert større *klynger* av skoler til å holde stengt eller åpent, for eksempel alle skolene i samme by eller kommune. Et slikt forsøk gir imidlertid begrenset informasjon om effekten i bestemte byer eller kommuner.

I klassiske studier av ikke-smittsomme sykdommer er interferens vanligvis et neglisjerbart problem.

Dynamikk

Randomiserte studier gjøres gjerne innenfor en avgrenset tidsperiode, men håpet er at resultatet fra denne perioden kan generaliseres til også å gjelde fremtiden. Men pandemier er dynamiske og endrer seg raskt: Sykdomsforekomsten er i kontinuerlig forandring, antallet som er mottakelige for sykdommen, synker over tid, og ikke minst endrer folk atferd. Det innføres mange store tiltak underveis i en pandemi, og disse tiltakene vil påvirke hverandre. Effekten av skolestenging kan for eksempel være positiv under visse omstendigheter og negativ under andre. Alt dette kan bidra til at resultatene fra et randomisert forsøk under en pandemi raskt blir utdaterte. I tillegg har koronapandemien gitt rom for mange forhastede initiativer til randomiserte forsøk som har andre svakheter (3, 4).

Konklusjon

Vi har beskrevet kjennetegn ved pandemier som kan påvirke tolkningen og nytteverdien av randomiserte forsøk. Vi mener selvsagt ikke at randomiserte forsøk er overflødige: Randomisering er vårt beste verktøy for å unngå konfundering, og vi trenger slike forsøk i tiden fremover, blant annet for å vurdere effekten av vaksiner. Men randomiserte forsøk under en pandemi må utformes varsomt, og analysene krever ofte ekstra antakelser. Naive randomiserte forsøk kan koste mer enn de smaker.

LITTERATUR:

1. Hudgens MG, Halloran ME. Toward causal inference with interference. *J Am Stat Assoc* 2008; 103: 832-42. [PubMed][CrossRef]
2. Tchetgen Tchetgen EJ, VanderWeele TJ. On causal inference in the presence of interference. *Stat Methods Med Res* 2012; 21: 55-75. [PubMed][CrossRef]
3. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science* 2020; 368: 476-7. [PubMed][CrossRef]
4. Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in covid-19 research. *BMJ* 2020; 369: m1847. [PubMed]

Publisert: 23. juni 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0439
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no