

Pragmatiske studier er vigtige for medicinsk forskning

Eik Bjerre¹, Klaus Brasso² & Julie Midtgaard¹

STATUSARTIKEL

1) Universitets-
hospitalernes Center
for Sundhedsfaglig
Forskning, Rigshospitalet
2) Copenhagen Prostate
Cancer Center, Urologisk
Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V10140571

Hvem siger de kliniske forsøg egentlig noget om? Kan du overføre resultaterne af randomiserede, kontrollerede forsøg til dine patienter?

Ny erkendelse, der er fremkommet ved videnskabelige studier, vil være væsensforskellig alt efter studiedesign. Det er for klinikere, patienter og øvrige beslutningstagere helt afgørende, at den empiriske viden, som vi bygger vores praksis på, er funderet i forsøgsdesign, der siger noget om den kliniske virkelighed, som vi befinder os i [1, 2]. Desværre er det ikke altid tilfældet. Undersøgelser af patienter med astma og kronisk obstruktiv lungesygdom har vist, at omkring 90% af de patienter, der fik behandlingen, ikke ville have været egnede til at indgå i de forudgående forsøg, hvor behandlingen blev undersøgt [3, 4]. Studiedesign, hvor man tager højde for disse problemer, bliver anbefalet [5], og i stigende omfang bliver der publiceret studier med disse design. Antallet af artikler om det såkaldte pragmatiske forsøgsdesign er i de seneste 20 år ottedoblet og i de seneste ti år tredoblet. Dette stiller krav om indsigt i netop det pragmatiske forsøgsdesign (**Figur 1**).

Effektspørgsmål kan undersøges med mindst mulig bias ved det randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) [6]. RCT-designet er imidlertid ikke garant for generaliserbarhed til klinisk praksis. En årsag kan være, at de samme forhold og faktorer, der kan tæn-

kes at påvirke effekten af en given intervention, herunder øget resurseforbrug og ideelle betingelser, meget vel kan tænkes at være fundamentalt forskellige fra – og til tider stå i modsætning til – den kliniske virkelighed, hvor interventionen ultimativt skal implementeres. Herved risikerer man, at en klinisk relevant effekt bortfalder.

Formålet med denne artikel er at præsentere det pragmatiske forsøgsdesign som muligt modtræk til den begrænsede generaliserbarhed og anvendelighed af viden, der er frembragt i eksplanatoriske RCT-design.

STUDIEDESIGN OG DERES FORMÅL

Det er vigtigt at slå fast, at videnskaben og kvaliteten af den skal vurderes forskelligt alt efter formål [7]. I studier, der er målrettet undersøgelse af mekanistiske årsagssammenhænge, herunder biologiske fænomener, skal man søge efter stor intern validitet. Er målet imidlertid beslutningstagen, herunder valg mellem forskellige praktiske tiltag, forudsættes der tillige en høj ekstern validitet.

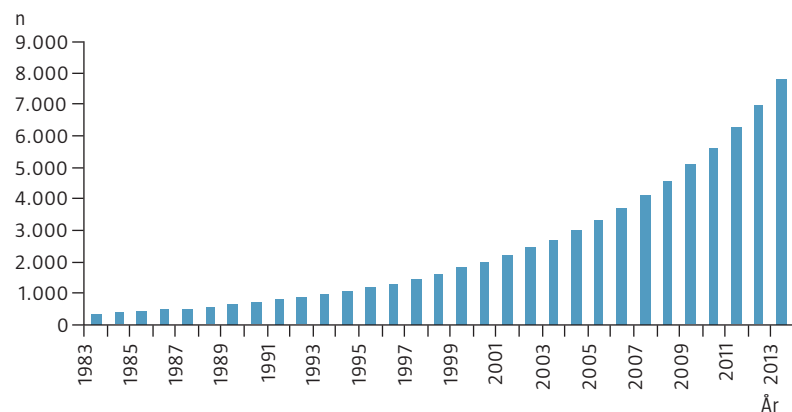
Schwartz & Lellouch beskrev i 1967 to konceptuelt forskellige tilgange til terapeutiske forsøg – den eksplanatoriske og den pragmatiske [8]. Ved den eksplanatoriske tilgang søger man at optimere forhold, der øger den interne validitet. Man tilstræber en homogen patientgruppe uden konkurrerende medicinske tilstande, hvilket typisk opnås ved klart definerede in- og eksklusionskriterier i det randomiserede forsøg. I modsætning hertil findes den pragmatiske tilgang, hvor konteksten ønskes så nær som muligt på den virkelighed, hvori behandlingen foregår, således at generaliserbarheden øges. Groft sagt vil man kunne udlede, at den eksplanatoriske tilgang altid vil tilføre ny videnskabelig viden, men denne viden vil ikke nødvendigvis være umiddelbar anvendelig for praksis. Ved den pragmatiske tilgang vil den omvendte slutning være gældende, og vi kan forvente svar på, hvilken af to eller flere interventioner/arme, som sammenlignes, der i den praktiske virkelighed er de(n) andre(anden) overlegen.

BEGREBER: EFFICACY OG EFFECTIVENESS

Som modpol til det eksplanatoriske studiedesign, hvor effekten beskrives som *efficacy* og fremkommer under ideelle forhold, undersøger man i det pragma-

FIGUR 1

Artikler, der indeholder ordet *pragmatic* i titlen eller abstraktet og er fundet i PubMed, det amerikanske medicinske national biblioteks søgedatabase over medicinsk litteratur.



tiske studiedesign i stedet, hvilken virkning, der ses af en intervention, når denne afprøves i almindelig klinisk praksis. Begrebet *effectiveness* bruges til at beskrive den effekt, der er fremkommet i et pragmatisk studiedesign. Således tilstræber man i den pragmatisk studietilgang at afspejle den variation, som fremkommer i virkeligheden, med det formål at anvise konkrete løsninger på virkelige problemer og under virkelige forudsætninger (Tabel 1).

DET EKSPANATORISKE-PRAGMATISKE KONTINUUM

Thorpe *et al* har kategoriseret ti forskellige områder, hvorpå et studie kan være enten eksplanatorisk eller pragmatisk i sin tilgang [9]. I Tabel 2 beskrives de primære områder, hvor der er forskel mellem den eksplanatoriske og den pragmatisk tilgang.

Særlig udvælgelse af forsøgsdeltagere, effektmål og grad af standardiseringen af interventionen er områder, hvor valget af design kan være afgørende for generaliserbarheden, anvendeligheden og dermed den kliniske relevans af studiet. Dette beskrives yderligere i et praktisk eksempel nedenfor og er illustreret i Tabel 2.

PRAKTISK EKSEMPEL: UNDERSØGELSE AF FYSISK TRÆNING HOS PATIENTER MED PROSTATAKRÆFT

Effekten af fysisk træning hos patienter, der har prostatakræft og er i endokrin behandling, er dokumenteret. Det er i RCT-studier udført under ideelle forhold påvist, at styrketræning både alene og i kombination med aerob træning forbedrer kropskomposition, kondition, muskelstyrke og livskvalitet [11]. Spørgsmålet om, hvorvidt og hvordan denne effekt kan overføres til og opretholdes i almindelig praksis, er imidlertid ubesvaret.

For at en behandlende urolog kan træffe beslutning om – endsige anbefale – fysisk træning til en mand, der har prostatakræft og er i endokrin behandling, skal følgende spørgsmål kunne bekræftes positivt: 1) Ligner forsøgsdeltagerne fra de bestående studier min patient? 2) Findes der interventioner, som er sammenlignelige med dem, der er undersøgt i studierne, og som jeg kan henvise min patient til? 3) Har man i de bestående studier målt på effekter, der er vigtige for min patient – f.eks. livskvalitet, remission eller overlevelse?

Forsøgsdeltagere – ligner forsøgsdeltagerne patienten?

Den pragmatisk studietilgang skal afspejle den diversitet, som klinikerne møder i den daglige praksis. Til formålet vil man tilstræbe at rekruttere patienter fra så mange steder som muligt, samtidig med at man inkluderer et repræsentativt udsnit af alle patienter inden for den pågældende sygdomskategori. Det be-

TABEL 1

Begreber om evidens, studiedesign og formål.

Evidens	Formål	Studiedesignets tilgang	Begreb
Evidens om effekten i et ideelt miljø	Bestemmelse af mekanistiske årsagssammenhæng	Eksplanatorisk	<i>Efficacy</i>
Evidens om effekten i et virkeligt miljø	Viden til beslutningstagen mellem forskellige interventioner	Pragmatisk	<i>Effectiveness</i>

TABEL 2

Primære forskelle mellem den eksplanatoriske tilgang og den pragmatisk tilgang [10].

	Eksplanatorisk tilgang	Pragmatisk tilgang
Spørgsmål	Virker interventionen under ideelle forhold? – <i>efficacy</i>	Virker interventionen i almindelig klinisk praksis? – <i>effectiveness</i>
Omgivelser	Optimerede ideelle forhold	Almindelig klinisk praksis
Forsøgsdeltagere	Selekteret – det vil sige patienter uden konkurrerende sygdomme og eksklusion af dem, som har lav adhærens eller ikke har stor sandsynlighed for det primære effektmål	Uden selektion – det vil sige de patienter, som under normale forhold ville få tilbudt interventionen
Intervention	Stringent forsøgsprotokol uden tilpasning fra deltagere eller behandleres side	Administreret som i almindelig praksis
Effektmål	Ofte surrogatmål i direkte relation til forsøgsinterventionen	Klinisk relevante mål i relation til beslutningstager og patients præferencer

tyder, at patienten inkluderes til trods for f.eks. konkurrerende sygdomme, givet at patienten i sidste ende er potentiel kandidat til at modtage behandlingen i den almindelig kliniske praksis.

Således vil følgende karakterisere in- og eksklusionskriterier i et pragmatisk studie: Man anvender en stor stikprøve, dvs. et stort antal af patienter. Man medtager patienter, der ikke er i højrisiko for den primære undersøgelses resultat/effektmål. Man medtager patienter, der ikke vil kunne følge behandlingen fuldstændigt. Man medtager patienter, der ikke vil have stor effekt af behandlingen.

Dette står i kontrast til den eksplanatoriske tilgang, hvor man vil tilstræbe, at deltagere er så ens som muligt. Eksklusionskriterier, der adresserer specifikke sikkerhedsspørgsmål, vil som udgangspunkt ikke tale imod en pragmatisk tilgang, da der også i den daglige praksis vil være foranstaltninger, hvorved vi begrænser adgangen til behandlingstilbud. Disse skal blot følge studiets egnedetskriterier for at være pragmatisk [9].

I eksemplet med fysisk træning til patienter med prostatakræft vil den eksplanatoriske tilgang indbe-



EKSPANATORISK

PRAGMATISK

Illustration: Heidi A. Andersen/heidiart.dk

fatte en meget afgrænset og homogen patientstikprøve. Homogenitet af gruppens forbedringer i både størrelse og retning vil alt andet lige nedbringe variansen og gøre det lettere at påvise en statistisk signifikant effekt af behandlingen.

Effektmål – er de målte effekter vigtige for patienten?

Den eksplanatoriske tilgang vil være at måle på en effekt, som skønnes at være direkte afledt af en given behandling – oftest af indirekte betydning for patienten (et surrogatmål).

I tilfældet med undersøgelse af effekten af fysisk træning til patienter, der har prostatakræft og er i endokrin behandling, er effekten målt i iltoptagelse, muskelstyrke eller glukosetolerans – alle kvantitative mål, der kan være relevante for den kliniske vurdering, men ikke er direkte relevante for patienten. Samtidig kræver disse effektmål specialiserede test og testpersonale, og klinikerne vil sjældent kunne gøre brug af disse i sin daglige praksis.

Pragmatiske effektmål skal kunne bruges i almindelig praksis. Ligesom i det eksplanatoriske studiedesign vil der være tale om et kvantitativt effektmål, men typisk et, der er mere patientnært og -relevant som f.eks. standardiserede patientrapporterede spørgeskemaer om livskvalitet, gang- eller andre funktionstest eller klinisk relevante mål som genindlæggelse og overlevelse.

Interventionsstandardisering – kan jeg finde en sammenlignelig intervention?

Om en intervention er fuldkommen standardiseret og dermed ens for hver enkelt patient og ved hver enkelt administration, er afgørende for studiets henholdsvis interne og eksterne validitet.

Rigid efterlevelse af en interventionsstandard karakteriserer det eksplanatoriske studiedesign med henvisning til kravet om høj intern validitet.



FAKTABOKS

I pragmatiske studier undersøger man interventioner i virkelighedsnære omgivelser.

Pragmatiske design øger generaliserbarheden af den indsamlede empiri.

Pragmatiske studier har ikke selektive in- og eksklusionskriterier.

Effektmål af pragmatisk karakter er patientnære og direkte klinisk relevante.

Det engelske begreb *effectiveness* er beskrivelsen af effekten, der er fundet ved et pragmatisk studie, og *efficacy* er effekten, der er fundet ved et eksplanatorisk studie.

Den pragmatiske tilgang tillader derimod fleksibilitet såsom variation i dosis og administration af behandlingen, da dette afspejler virkeligheden. Ligeledes vil der i den strengt pragmatiske tilgang ikke være restriktioner om andre behandlinger eller tiltag. I begge tilfælde skal interventionen beskrives i detaljer.

I eksemplet med anbefaling af fysisk træning til mænd med prostatakræft betyder det, at interventionen i det eksplanatoriske forsøg fulgte en strengt kontrolleret træningsprotokol under ledelse af universitetsansatte professionelle fysiologer og fysioterapeuter. Den pragmatiske tilgang ville være, at træningen foregik i idrætsklubber under supervision af klubtrænere og i overensstemmelse med de naturlige vilkår for idræt.

Anvendelse af placebokontrol er sjældent i pragmatiske forsøg. Da formålet er at anvise, hvilken behandling der giver mest gavn, søger man ikke at isolere en evt. placeboeffekt, hvis en sådan findes. Derimod er det den samlede virkning af en ny behandling sammenlignet med virkningen af den tidligere brugte, hvilket er interessant i denne sammenhæng [12].

OPSUMMERENDE

Studier kan kategoriseres efter, om man opstiller ideelle betingelser for at måle en effekt, eksplanatoriske studier, eller om man undersøger virkning af en intervention i den kliniske virkelighed, pragmatiske studier.

For klinikerne vil sidstnævnte typisk give mest anvendelig viden. Således vil studierne afspejle den kliniske population af patienter, og praktikerne vil lettere kunne udlede relevansen for sine patienter.

Derfor bør den kritiske læser af RCT-studier ikke kun kritisk vurdere den interne validitet, men også generaliserbarheden til egne patienter.

SUMMARY

Eik Bjerre, Klaus Brasso & Julie Midtgaard:

Pragmatic trials are important to medical research

Ugeskr Læger 2015;177:V10140571

High-quality scientific evidence may be inadequate to support real world decision-making. Assessment of applicability and generalizability of medical scientific evidence is needed for the practitioner. Often, large differences between trial participants and actual end-users of interventions exist. We present the difference between efficacy and effectiveness in connection with trial design and encourage critical evaluation of external validity. Pragmatic design of trials can be considered a preferred choice to limit the prevailing gap between current evidence and practice.

KORRESPONDANCE: Eik Bjerre, UCSF, Afsnit 9701, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: eb@ucsf.dk

ANTAGET: 13. april 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. juli 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.
2. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290:1624-32.
3. Travers J, Marsh S, Williams M et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax* 2007;62:219-23.
4. Travers J, Marsh S, Caldwell B et al. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med* 2007;101:1313-20.
5. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014;383:166-75.
6. Altman DG, Bland JM. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ* 1999;318:1209.
7. Karanicolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ et al. A new "mechanistic-practical" framework for designing and interpreting randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62:479-84.
8. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis* 1967;20:637-48.
9. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol* 2009;62:464-75.
10. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials* 2009;10:37.
11. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF. Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2014;32:335-46.
12. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ* 1998;316:285.