

Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies?

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

Gerandomiseerde klinische studies (RCT's) worden sinds enkele decennia beschouwd als de hoeksteen voor het opbouwen van betrouwbare evidentie over medische interventies. Veelal worden de omstandigheden voor een RCT echter geoptimaliseerd om de interne validiteit te verhogen, waardoor de externe validiteit in het gedrang komt. We spreken hierbij over selectieve patiëntenpopulatie, vergelijking ten opzichte van een placebo terwijl dit geen optie is in de praktijk, onderzoek in de tweede/derde lijn dat niet extrapoleerbaar is naar een eerstelijnssetting^{1,2}. De meeste RCT's hebben de intentie om de werking van nieuwe behandelingen aan te tonen. Ze worden verklarende RCT's genoemd die een vooraf gedefinieerde hypothese verwerpen of bevestigen. Een voorbeeld hiervan is het effect van aciclovir op post-herpetische pijn. In de duiding van een systematische review haalden we aan dat de verschillende geïncludeerde RCT's een te korte follow-up (minder dan 6 maanden) hebben, alleen vergelijken met placebo en immuungecompromiteerde en ouderen uitsluiten^{3,4}.

Wanneer twee therapieën als behandeling van een bepaalde aandoening aangewezen zijn en hun meerwaarde ten opzichte van elkaar is niet aangetoond, dan is er nood aan een klinische studie met een head-to-head vergelijking. Daarnaast zijn er sommige (complexe) interventies die eerder mikken op een verbetering van zorg in de plaats van een behandeling en daarom een vergelijking met de gewone zorg vereisen. Bovendien is het noodzakelijk dat dergelijke studies dicht aanleunen bij de dagdagelijkse praktijk om bruikbare en valide resultaten te bekomen. Ze hebben als hoger doel de bestaande aanbevelingen beter te onderbouwen. Hiervoor kunnen pragmatische, gerandomiseerde studies opgezet worden die op grote schaal verschillende deelnemende centra includeren⁵. Let op! Pragmatische studies blijven wel RCT's, waarbij randomisatie essentieel en ethisch verantwoord is. Blinding is vaak moeilijker, maar moet toch worden nagestreefd (bijvoorbeeld door de blinding van de effectbeoordelaars). Er moet wel meer zorg besteed worden aan het opsporen van factoren die het effect kunnen beïnvloeden (bias). Ook langdurige follow-up met tussentijdse evaluaties en subgroepanalyses zijn mogelijk. Dergelijke studies kunnen wel als nadeel hebben dat het effect van individuele componenten van een complexe interventie niet meer afzonderlijk beoordeeld kunnen worden.

Als voorbeeld van een pragmatische studie bespreken we in dit nummer (*"Kan een minimale interventie door de apotheker het gebruik van benzodiazepines bij ouderen verminderen?"*, zie laatste pagina) de resultaten van een onderzoek dat via routinematig elektronisch geregistreerde data in de apotheek het effect meet van een minimale interventie van de apotheker op het gebruik van benzodiazepines na 6 maanden. De auteurs vergelijken met een groep gebruikers die pas 6 maanden later de interventie zal krijgen. De studie vindt plaats in verschillende apotheken zodat de resultaten onmiddellijk in de dagelijkse praktijk toegepast kunnen worden^{6,7}.

Hoewel geen enkele studie puur verklarend of pragmatisch is (men spreekt eerder van een continuüm²), kunnen de voornaamste verschillen tussen deze RCT's samengevat worden zoals in de tabel hiernaast¹.

Speciaal om deze pragmatische RCT's volgens de regels van de kunst op te zetten of te classificeren werd de PRECIS of 'pragmatic-explanatory continuum indicator summary' tool ontworpen².

Als richtlijn om dergelijke studies te rapporteren werden tevens de CONSORT-richtlijnen aangepast⁸.

Met de beste intenties nemen artsen dagelijks behandelingsbeslissingen die niet altijd op sterke evidentie berusten of niet altijd gevalideerd zijn in hun eigen specifieke setting. Bovendien doen we als arts moeite (meer en meer op een uniforme manier) om ons medisch handelen elektronisch te registreren. Pragmatische RCT's zouden daarom bijna in elke huisartsenpraktijk mogelijk moeten zijn. Ze moeten wel aan een aantal voorwaarden voldoen en praktisch uitvoerbaar zijn zonder de dagdagelijkse praktijk te verstoren. Follow-up- en meetinstrumenten zouden eigenlijk nu al routine moeten zijn. Dat vraagt echter nog een mentaliteitsverandering van arts, apotheker en patiënt, maar is zeker een opportuniteit voor de toekomst^{9,10}.

Tabel. Belangrijkste verschillen tussen verklarende en pragmatische RCT's.

	Verklarende RCT	Pragmatische RCT
Onderzoeksvraag	Werkzaamheid: werkt de interventie?	Doeltreffendheid: werkt de interventie in de normale praktijk?
Setting	Ideale setting, meestal expertisecentra zoals universitaire hospitalen.	De normale (eerstelijns) praktijk.
Deelnemers	Sterk voorgeselecteerd met veel exclusiecriteria, met als doel een groep over te houden die maximaal een effect zal tonen en minimaal ongewenste effecten zal ondervinden.	Weinig voorselectie buiten de klinische indicatie voor de interventie, dus bijv. inclusief ouderen met co-morbiditeit en polyfarmacie.
Interventie en comparator	Interventie is strikt gedicteerd en nauwgezet opgevolgd inclusief therapietrouw. De comparator is dikwijls een placebo en zelden de standaardbehandeling.	Flexibele interventie die rekening houdt met de normale praktijkvoering. De normale zorgverlening wordt dikwijls als comparator gebruikt.
Uitkomst en follow-up	Dikwijls korte termijn, surrogaat- en intermediaire uitkomsten. Ook frequentere meetmomenten en gebruik van specifieke meetinstrumenten.	Direct relevante uitkomsten voor deelnemers, gezondheidswerkers, beleidsmakers en maatschappij. De opvolging en de meetinstrumenten passen in de dagelijkse praktijkvoering.
Analyse	Intention to treat analyse, maar ook per protocol analyse of analyse van alleen diegenen die 100% therapietrouw waren.	Alleen intention to treat analyse zonder rekening te houden met therapietrouw.
Relevantie voor de praktijk	Indirect relevant: meestal geen goede overeenkomst met de praktijknoden; niet direct extrapoleerbaar naar alle patiënten uit de eerste lijn.	Direct relevant: onmiddellijk extrapoleerbaar en toepasbaar in de setting waar de studie loopt.

Referenties: zie website