
Kan vi bli SMARTere?

MEDISIN OG TALL

OLE KLUNGSØYR

ole.klungsoyr@medisin.uio.no

Ole Klungsoyr er biostatistiker og forsker ved Klinikk psykisk helse og avhengighet, Forsknings- og innovasjonsavdelingen, Oslo universitetssykehus. Han er også tilknyttet Nasjonalt senter for selvmordsforskning, Universitetet i Oslo og Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOSEPH SEXTON

Joseph Sexton er biostatistiker og seniorforsker ved Klinikk for revmatologi, poliklinikk og forskning, Diakonhjemmet sykehus. Han er også tilknyttet forskningssenteret REMEDY – Center for treatment of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.

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

Mye pasientbehandling er i praksis basert på prøving og feiling (persontilpasning), i sterk kontrast til det typiske *one-size-fits-all*-designet i medisinsk forskning.

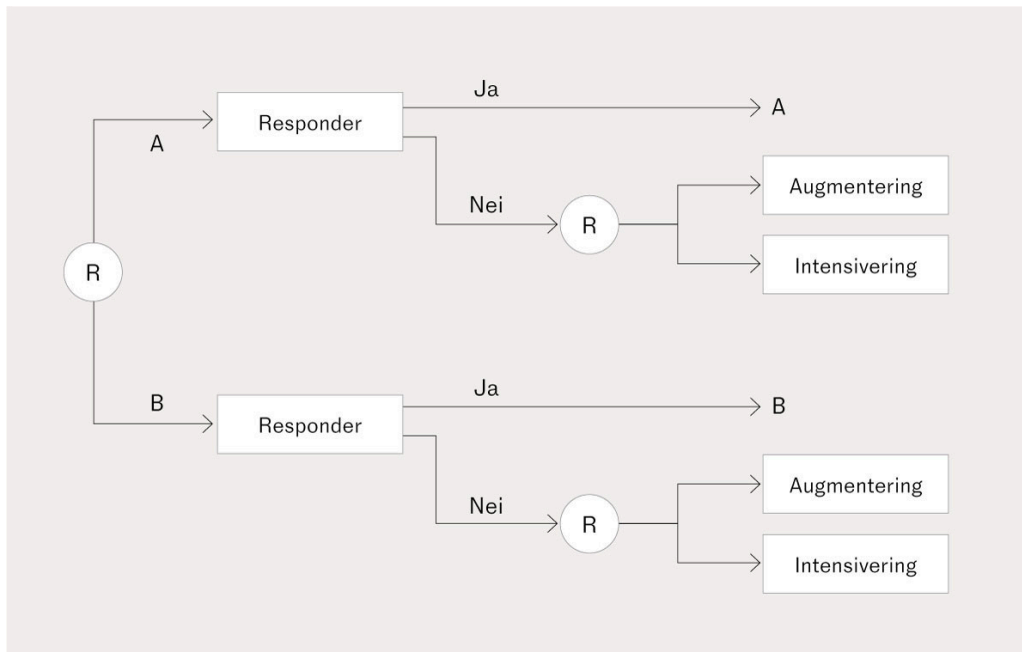
Den randomiserte kliniske studien er gullstandard for å finne ut om en behandling har en effekt på et gitt utfall. Med to grupper er gjennomsnittlig endring i hele utvalget uttrykk for effekt uten persontilpasning. Hvis personinformasjon kan utnyttes slik at alle får det beste alternativet, og ikke nødvendigvis det de i utgangspunktet ble randomisert til å få, vil gjennomsnittlig endring i hele utvalget uttrykke effekt ved optimal persontilpasning.

Et smart design

En *adaptiv intervensjon* er et forsøk på å etterligne prøving-og-feiling-strategien i klinisk oppfølging, der målet er å konstruere en sekvens av behandlinger på bakgrunn av individuell sykdomsutvikling.

Som en utvidelse av den tradisjonelle randomiserte kliniske studien, der hver deltaker får én enkelt behandling, har gullstandarddesignet for konstruksjon av en adaptiv intervensjon fått navnet *sequential multiple assignment randomized trial* (SMART) (1). I dette designet kan hver person randomiseres flere ganger – én gang for hver ny behandling – og personinformasjon både ved utgangspunktet og underveis kan utnyttes. Akkurat som i den enkle randomiserte kliniske studien, fjerner også SMART-designet umålt konfundering. Etter at dataene er samlet inn, kan den beste behandlingssekvensen estimeres.

Et enkelt og ofte brukt SMART-design er vist i figur 1. Her re-randomiseres de som ikke oppnår ønsket effekt av fase 1-behandlingen. Designet beskrives ved antall regimer, for eksempel å starte med behandling A og fortsette med A ved respons, eller å utvide med B ved manglende respons (augmentering). Et annet regime vil være å fortsette med A ved respons og å øke dosen av A ved manglende respons (intensivering). Det er fire regimer illustrert i figur 1. Et eksempel på en anvendelse er en ADHD-studie blant skolebarn, der målet var å finne en kombinasjon av farmakologisk og adferdsterapeutisk behandling som reduserer symptomer (2). Barna ble randomisert til enten lav dose medisin eller lavintensiv adferdsterapi. De som hadde tilfredsstillende effekt, fikk ingen ny behandling, mens de som ikke responderte, ble re-randomisert til augmentering eller intensivering.



Figur 1 Et SMART-design med to faser, re-randomisering av non-responder.

Et lignende design kan også brukes for raskest mulig å finne riktig type behandling. Innen depresjonsbehandling har man funnet at mindre enn 30 % av deltagerne i kliniske studier oppnår remisjon i løpet av første behandling (medikamenter eller psykoterapi) (3). Andelen øker betraktelig ved prøving og feiling, men ventetiden er kritisk. Denne kan reduseres ved hjelp av et SMART-design, tilsvarende det som er vist figur 1. Ved et optimalt valg for hver enkelt person, vil man kunne minimere gjennomsnittlig tid til remisjon.

Smarte statistiske metoder

Statistisk analyse av data fra en SMART-studie kan brukes til å estimere mange forskjellige effekter. Den enkleste analysen, som vist i figur 1, er en sammenligning av responsrater etter fase 1. Hvilken fase 1-behandling som er best på sikt, kan belyses ved en sammenligning av endelig utfall i de sammenslåtte A- og B-gruppene, såkalt marginalisering over fase 2. Tilsvarende kan en sammenligning av de sammenslåtte augmenterings- og intensiveringsgruppene bestemme den beste fase 2-behandlingen for non-responderne fra fase 1, såkalt marginalisering over fase 1.

Motivasjonen bak mange SMART-studier har vært å identifisere det beste behandlingsregimet. Sammenligningen av ulike sekvenser må ta hensyn til re-randomiseringen samt korrelasjon mellom de ulike regimeutfallene. Persontilpasning utover designvariablene (de variablene som bestemmer responderstatus i figur 1) er også mulig ved å inkludere ytterligere personinformasjon, men det krever mer sofistikerte metoder.

Dimensjoneringen av en SMART-studie kan baseres på en pilotstudie, som gir informasjon om gjennomførbarheten av sekvensene og hvorvidt de er akseptable for pasientene (4, 5).

Det er behov for ytterligere forskning på behandling av for eksempel kroniske lidelser. Da kan det være lurt å starte med et SMART-design.

REFERENCES

1. Lavori PW, Dawson R. A design for testing clinical strategies: Biased adaptive within-subject randomization. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2000; 163: 29–38. [CrossRef]
2. Pelham WE, Gnagy EM, Greiner AR et al. Behavioral versus behavioral and pharmacological treatment in ADHD children attending a summer treatment program. *J Abnorm Child Psychol* 2000; 28: 507–25. [PubMed][CrossRef]
3. Luedtke A, Sadikova E, Kessler R. Sample Size Requirements for Multivariate Models to Predict Between-Patient Differences in Best Treatments of Major Depressive Disorder. *Clin Psychol Sci* 2019; 7: 445–61. [CrossRef]
4. Kim H, Ionides E, Almirall D. A sample size calculator for SMART pilot studies. *SIAM Undergrad Res Online* 2016; 9: 229–50. [PubMed][CrossRef]

5. Artman WJ, Nahum-Shani I, Wu T et al. Power analysis in a SMART design: sample size estimation for determining the best embedded dynamic treatment regime. *Biostatistics* 2020; 21: 432–48. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 25. september 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0326
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. juni 2026.