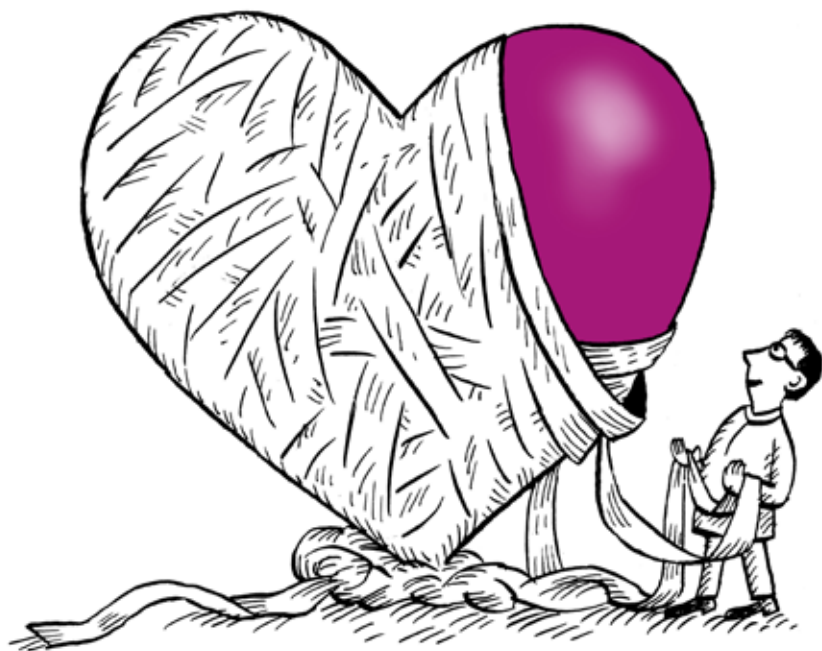


Bättre behandling

VILKA VETENSKAPLIGA BEVIS
BEHÖVS I VÅRDEN?



EFTER DEN ENGELSKA FÖRLAGAN "TESTING TREATMENTS" AV
IMOGEN EVANS, HAZEL THORNTON, IAIN CHALMERS OCH PAUL GLASZIOU

BÄTTRE BEHANDLING

Vilka vetenskapliga bevis behövs i vården?

Efter den engelska förlagan "Testing Treatments"

Av Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers och Paul Glasziou

Redaktör för den svenska utgåvan: Ragnar Levi

Originalalets titel: Testing Treatments. Better research for better healthcare
Svensk titel: Bättre behandling. Vilka vetenskapliga bevis behövs i vården?

Redaktör: Ragnar Levi

Faktaundersökning: Björn Beermann, Jan Liliemark, Kerstin Hörnsten, Sofia Tranæus,
Måns Rosén (kapitel 4) samt Sigurd Vitols (kapitel 9)

Översättning: Mia Ruthman

Tecknade vinjettbilder: Robert Nyberg

Omslagsbild: Robert Nyberg

Grafisk form och produktion: Yra, Stockholm

Först publicerad på engelska 2006 av British Library

Andra utgåvan (2011) publicerades först på engelska av Pinter & Martin Ltd

Denna första svenska utgåva (2014) har utgått från den andra engelska utgåvan, men har översatts, bearbetats och kompletterats för svenska förhållanden. För dessa bearbetningar svarar SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, och inte de engelska författarna.

Copyright © 2014: Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers och Paul Glasziou

Utgivare: SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering

Tryck: Åtta.45 Tryckeri AB, Solna, 2014.

ISBN: 978-91-85413-74-4

Några viktiga frågor

Vetenskapen går ju framåt, och det kommer hela tiden nya behandlingsmetoder. Borde inte alla få den senaste behandlingen?

Läs kapitel 1 och 2.

När man väl har bevisat att en behandling fungerar, borde man väl ge en så intensiv kur som möjligt och börja så tidigt som möjligt?

Läs kapitel 3 och 4.

Varför behövs det så mycket forskning innan man vet om en behandling är bra eller dålig? Märker man inte det?

Läs kapitel 5 och 6.

När är en forskningsstudie tillräckligt bra för att man ska kunna lita på resultaten? Och om den är bra, kan det väl räcka med en enda studie?

Läs kapitel 7 och 8.

Borde man forska ännu mer om behandlingsmetoder och i så fall hur?

Läs kapitel 9 och 10.

Vad kan patienter, beslutsfattare, läkare och forskare göra för att både forskningen och vården ska ägna sig åt rätt saker och bli ännu bättre?

Läs kapitel 11 och 12.

Och hur ska det gå till?

Läs kapitel 13.

INNEHÅLL

SBU:s läsanvisning	9
Författarnas förord	11
Författarnas tack	13
Inledning	14
Källhänvisningar	19
1. Nytt – men är det bättre?	21
Varför vi behöver bra bevis	21
Oväntade negativa effekter	24
Ett snävt fokus på fördelar	30
Källhänvisningar	33
2. Vårdens metoder håller inte alltid vad de lovar	35
Råd om spädbarns sovställning	35
Mediciner mot rubbning av hjärtats rytm hos patienter med infarkt	36
Dietylstilbestrol	37
Östrogenbehandling	38
Jättenattljusolja mot eksem	40
Källhänvisningar	43
3. Mer behöver inte vara bättre	45
Intensiv behandling av bröstcancer	46
Källhänvisningar	55
4. Tidigare behöver inte vara bättre	57
Lärdomar av screening för neuroblastom	58
Att väga för- och nackdelar	62
Syftet med screening och varför det behövs vetenskapligt stöd	71
Finns det någon som är normal?	72
Att kryssa rätt	74
Källhänvisningar	76

5. Att hantera ovisshet om behandlingseffekter	79
Dramatiska behandlingseffekter: sällsynta och lätta att upptäcka	79
Måttlig behandlingseffekt är vanligare och svårare att påvisa	82
När läkarna inte är överens	83
Att hantera ovisshet om behandlingseffekter	87
Behandling inom ramen för en välgjord studie	88
Källhänvisningar	92
6. Rättvisande behandlingsstudier	95
Varför behövs rättvisande behandlingsstudier?	95
Jämförbart eller inte?	99
Källhänvisningar	116
7. Att ta hänsyn till slumpens inverkan	119
Slumpens inverkan och "stora talens lag"	119
Att bedöma slumpens inverkan på en välgjord studie	121
Var innebär "signifikant" skillnad mellan behandlingar?	122
Att få tillräckligt många försöksdeltagare	124
Källhänvisningar	127
8. Utvärdering av all relevant och tillförlitlig dokumentation	129
Kan det räcka med en enda studie?	129
Systematiska översikter av alla relevanta och tillförlitliga fakta	131
Vad kan hända om alla relevanta och tillförlitliga fakta inte värderas?	136
Nya forskningsrapporter bör inledas och avslutas med systematiska översikter	139
Källhänvisningar	140
9. Kontroll av behandlingsstudier: hjälp eller hinder?	143
Fungerar kontrollsystemen så som det är tänkt?	146
Information och samtycke	148
Vad kontrollsystemen missar	151
Källhänvisningar	153
10. Forskning – bra, dålig eller onödig	155
Bra forskning	155
Dålig forskning	158
Onödig forskning	160
Felriktad prioritering av forskning	163
Källhänvisningar	171

11. Relevant och bra forskning är allas ansvar	175
Hur kan patienterna och allmänheten bidra till bättre forskning?	175
Att involvera patienter i forskningen	177
Hur patientmedverkan kan påverka rättvisande studier	180
Samarbete bådar gott för framtiden	186
Källhänvisningar	188
12. Hur kan sjukvården bli bättre?	191
Hur kan man använda resonemangen i den här boken?	193
Delat beslutsfattande – ett läkarbesök för ett vanligt sjukdomstillstånd	194
Frågor om att översätta forskningsresultat till praktik	195
Hur går vi vidare?	206
Källhänvisningar	209
13. Att forska av rätt skäl: vägen framåt	211
1. Att ställa rätt forskningsfrågor	213
2. Att planera och genomföra forskningsprojekt på rätt sätt	214
3. Att publicera samtliga resultat och göra dem tillgängliga	214
4. Att skriva opartiska och meningsfulla forskningsrapporter	215
Färdplan mot en bättre framtid	216
Vi måste göra något nu	218
Källhänvisningar	221
Lästips och fördjupning	222
Svenska organisationer och myndigheter	226
Användbara ord	227
Index	235

SBU:s läsanvisning

Från och med den 1 januari 2015 gäller en ny patientlag i Sverige (SFS 2014:821), som syftar till att stärka patientens ställning, integritet, självbestämmande och delaktighet. Lagen utvidgar och förtydligar vårdens informationsplikt gentemot patienten, och den klargör att hälso- och sjukvård som huvudregel inte får ges utan patientens samtycke. Patienten ska få individuellt anpassad information, bland annat om de metoder som finns för undersökning, vård och behandling och om möjligheten att välja behandlingsalternativ.

Den här boken kan bidra till en ökad medvetenhet och diskussion om de områden som patientlagen berör. Bland annat betonas vikten av god kommunikation mellan läkare och patient.

Den engelska förlagan, *Testing Treatments*, andra utgåvan från 2011, som är författad av Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers och Paul Glasziou, refererar till en delvis annan miljö än den svenska. SBU har valt att översätta, anpassa och publicera texten för en svensk läsekrets.

En del avsnitt har kompletterats med nya uppgifter eller med faktarutor som inte finns i förlagan. Dessa är märkta med en svensk flaggsymbol och syftar till att komplettera och kommentera texten utifrån svenska förhållanden. Bland annat finns hänvisningar till så kallade nationella riktlinjer från Socialstyrelsen, som är rekommendationer till vårdens beslutsfattare. Mer om dessa riktlinjer och andra svenska kunskapskällor finns i kapitel 4 och på sidan 226.

I texten förekommer citat av debatterande artiklar, kommentarer och diskussionsinlägg som har skrivits av enskilda personer och som har publicerats i vetenskapliga tidskrifter, dagspress och böcker. Dessa åsikter speglar inte nödvändigtvis SBU:s bedömning i olika frågor – SBU har inte tagit ställning i varje enskild sakfråga.

Frågor om vilken behandling som är bäst för en enskild person besvaras inte i den här boken och inte heller av SBU. Sådana frågor måste diskuteras med ansvarig vårdpersonal.

Författarnas förord

Den första utgåvan av denna bok (*Testing Treatments*) gavs ut på engelska 2006 och genomsyrades av frågan: "Hur inriktar man forskning om medicinska behandlingsmetoder på det som gynnar patienterna mest?" Vid den här tidpunkten var vi tre författare: Imogen Evans, läkare och före detta forskare och journalist, Hazel Thornton, patient, oberoende lekman och aktiv i kampen för kvalitet inom forskningen och i hälso- och sjukvården, samt Iain Chalmers, läkare och hälso- och sjukvårdsforskare. Vi hade alla samma erfarenhet av att forskningen ofta misslyckas på denna absolut viktigaste punkt. Vi var dessutom ytterst medvetna om att många medicinska behandlingsmetoder, nya och gamla, inte har vetenskapligt stöd i forskningen. Så vi bestämde oss för att skriva en bok som skulle kunna stimulera människor till en mer kritisk hållning till medicinska behandlingseffekter och som dessutom skulle kunna leda till en bättre dialog mellan patienter och vårdpersonal.

Vi blev positivt överraskade av det intresse som boken väckte, både när den ursprungliga tryckta British Library-utgåvan kom och när vi publicerade texten för fri nedladdning på www.jameslindlibrary.org. Vi blev också förvånade över att den tilltalade både vanliga läsare och människor som arbetade i vården. Den första utgåvan av *Testing Treatments* har använts som lärobok i många länder, och det finns ett antal fullständiga översättningar för gratis nedladdning på www.testingtreatments.org.

Redan från början var vår avsikt att *Testing Treatments* skulle vara en text i ständig förändring. Det går nästan aldrig att säga att man har precis hela sanningen om effekterna av en behandlingsmetod, oavsett om den är ny eller gammal, och det betyder att det alltid kommer att behövas noggranna studier som jämför behandlingsmetoder. Man måste gå tillbaka till dokumentationen flera gånger och granska den kritiskt och systematiskt innan man inleder nya studier. Dessutom måste nya resultat tolkas mot bakgrund av uppdaterade systematiska översikter.

När vi började arbeta med den andra utgåvan av *Testing Treatments* var vi fyra författare efter att Paul Glasziou hade anslutit sig till oss. Paul är allmänpraktiserande läkare och forskare med ett engagemang för att den

dagliga sjukvården ska bygga på högkvalitativ vetenskaplig forskning. Vårt nya förlag, Pinter & Martin, gjorde ett nytryck av den första utgåvan 2010, och den nya texten finns som tidigare tillgänglig för gratis nedladdning.

Grundförutsättningarna är desamma, men den ursprungliga texten har uppdaterats och genomgått omfattande ändringar. Beskrivningen av fördelar och nackdelar med screeningundersökningar har till exempel utökats och fått ett eget kapitel som heter *Tidigare behöver inte vara bättre* (kapitel 4). Och i *Kontroll av behandlingsstudier: hjälp eller hinder?* (kapitel 9) beskriver vi hur en alltför hård kontroll av forskningen kan vara till nackdel för patienterna. I det näst sista kapitlet, *Hur kan sjukvården bli bättre?* (kapitel 12), visar vi hur vetenskapliga fakta kan läggas samman på ett sätt som kan åstadkomma stora förändringar för oss alla. Vi avslutar med att presentera en färdplan med förslag till åtgärder (kapitel 13).

Vi hoppas att vår bok ska öka förståelsen för att medicinska behandlingsmetoder kan och bör prövas i rättvisande studier, och vi hoppas att den ska visa hur vi alla kan bidra till att så sker. Vi har inte skrivit en handbok som talar om vilka enskilda behandlingsmetoder som ger bäst effekt. I stället lyfter vi fram aspekter som är nödvändiga för att åstadkomma tillförlitliga forskningsresultat. Det handlar om att studierna ska läggas upp och genomföras på rätt sätt, att de ska förmå skilja mellan nyttiga och skadliga behandlingar samt att de ska utformas för att besvara frågeställningar som är viktiga för patienter, allmänhet och vårdpersonal.

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, Paul Glasziou

Författarnas tack

Vi vill uttrycka vår tacksamhet till följande personer för värdefulla kommentarer och andra bidrag som har hjälpt oss att ta fram den andra utgåvan av *Testing Treatments*:

Claire Allen, Doug Altman, Patricia Atkinson, Alexandra Barratt, Paul Barrow, Ben Bauer, Michael Baum, Sarah Boseley, Joan Box, Anne Brice, Rebecca Brice, Amanda Burls, Hamish Chalmers, Jan Chalmers, Yao-long Chen, Olivia Clarke, Catrin Comeau, Rhiannon Comeau, Katherine Cowan, John Critchlow, Sally Crowe, Philipp Dahm, Chris Del Mar, Jenny Doust, Mary Dixon-Woods, Ben Djulbegovic, Iain Donaldson, George Ebers, Diana Elbourne, Murray Enkin, Chrissy Erueti, Curt Furberg, Mark Fenton, Lester Firkins, Peter Gøtzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gülmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jørgensen, Bridget Kenner, Gill Lever, Alessandro Liberati, Howard Mann, Tom Marshall, Robert Matthews, Margaret McCartney, Dominic McDonald Scott Metcalfe, Iain Milne, Martin McKee, Sarah Moore, Daniel Nicolae, Andy Oxman, Kay Pattison, Angela Raffle, June Raine, Jake Ranson, James Read, Kiley Richmond, Ian Roberts, Nick Ross, Peter Rothwell, Karen Sandler, Emily Savage-Smith, Marion Savage-Smith, John Scadding, Lisa Schwartz, Haleema Shakur, Ruth Silverman, Ann Southwell, Pete Spain, Mark Starr, Melissa Sweet, Tilli Tansey, Tom Treasure, Ulrich Tröhler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods och Ke-hu Yang.

Iain Chalmers och Paul Glasziou vill tacka National Institute for Health Research (UK) för stöd. Paul Glasziou tackar även National Health and Medical Research Council (Australien).

Inledning



Vi kan omöjligt veta när våra observationer om komplexa skeenden i naturen är fullständiga. Karl Popper understryker att vår kunskap är begränsad men att vår okunskap är gränslös. Inom medicinen kan vi aldrig vara säkra på vilka följder våra åtgärder får; vi kan bara snäva in området för vår osäkerhet. Den här insikten är inte så dystert som den låter: det visar sig ofta att påståenden som tål att gång på gång och med kraft ifrågasättas är relativt tillförlitliga. Sådana 'arbetshypoteser' är byggstenarna i den någorlunda stabila grundvalen för vårt dagliga arbete med patienter."

WILLIAM A. SILVERMAN. *WHERE'S THE EVIDENCE?* OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1998, S.165

Den moderna läkarvetenskapen har varit oerhört framgångsrik. Det är svårt att föreställa sig hur livet skulle ha sett ut utan antibiotika till exempel. Utvecklingen av andra effektiva läkemedel har revolutionerat behandlingen av hjärtinfarkt och högt blodtryck, och för många människor med schizofreni har livet blivit helt annorlunda. Barnvaccinationer har i de flesta länder utrotat polio och difteri, och konstgjorda leder har medfört att oerhört många människor har fått mindre smärta och bättre funktionsförmåga. Moderna tekniker för bilddiagnostik, som ultraljud, datortomografi (DT eller CT) och magnetisk resonanstomografi (MRT), har gjort det lättare att ställa korrekt diagnos och ge rätt behandling. Att få en cancerdiagnos var förr detsamma som att dömas till döden, men i dag dör man ofta inte av sin cancersjukdom utan man lever med den. Och hiv/aids innebär inte längre en snabb död utan har förvandlats till kroniska (långvariga) sjukdomstillstånd.

Naturligtvis beror det ökade hälsotillståndet i befolkningen till stor del på insatser som genomförts för att förbättra folkhälsan och de sociala levnadsvillkoren, som rent kranvatten, renhållning och bättre boendestandard. Men även skeptikerna har svårt att avfärda den moderna sjukvårdens oerhört stora betydelse. Under de senaste cirka femtio åren har bättre hälso- och sjukvård i hög grad bidragit till att förlänga livet och öka livskvaliteten, i synnerhet för människor med kroniska sjukdomar.^{1,2}

Men det faktum att den moderna läkarvetenskapen har varit så framgångsrik kan också innebära att vi förbiser många av de problem som ännu är

olösta. Fortfarande fattas många beslut om medicinska behandlingar på svaga grunder eftersom de inte bygger på systematiskt insamlad, granskad och sammanvägd vetenskaplig kunskap, något som brukar kallas "evidens". Många medicinska behandlingsmetoder orsakar fortfarande biverkningar eller skada, vissa har liten eller ingen dokumenterad effekt alls medan andra, som är värdefulla, inte används tillräckligt frekvent. Man undrar vad detta beror på, med tanke på att det varje år genereras så enormt många studie-resultat om behandlingseffekter. Tyvärr är det vetenskapliga underlaget ofta inte tillförlitligt. Dessutom tar forskningen många gånger inte upp de frågor som patienterna behöver få svar på.

Problemet beror delvis på att tydliga eller genomgripande behandlings-effekter är så ovanliga. Man vet ofta inte hur väl nya behandlingsmetoder fungerar eller ens om de gör mer nytta än skada. Det betyder att vi behöver noggrant utformade, "rättvisande" studier. Det innebär att använda metoder som minskar risken för systematiska fel och andra felkällor i studierna samt att ta hänsyn till slumpens inverkan (se kapitel 6) – för att på ett tillförlitligt sätt kunna fastställa effekterna av olika behandlingar.

Fenomenet att det inte går att exakt förutse vad som kommer att ske när en person får en viss sjukdom eller behandling kallas ibland för Franklins lag, efter den amerikanske statsmannen Benjamin Franklin som levde på 1700-talet. Han sa i ett berömt uttalande: "I denna värld kan inget sägas vara säkert, utom döden och skatterna."³ Men innebörden i Franklins lag genomsyrar knappast samhället. Det faktum att vi inte kommer undan den här osäkerheten betonas inte tillräckligt mycket i skolundervisningen. Det gäller även andra grundläggande principer, som hur man skapar ett säkert vetenskapligt underlag och hur man tolkar det, eller hur man förstår information om sannolikheter och risker. Som en kommentator uttryckte det: "I skolan får man lära sig hur kemiska ämnen reagerar i provrör, man får lära sig samband för att beskriva rörelse och kanske lite om fotosyntes. Men de flesta människor lär sig antagligen ingenting alls om död, risk och statistik, och de får inte lära sig att vetenskapen kan ta livet av oss eller göra oss friska."⁴ Och trots att vetenskapligt väl underbyggda behandlingsmetoder har räddat oerhört många människoliv är det väldigt svårt att hitta en enda utställning på ett naturvetenskapligt museum som förklarar de viktigaste principerna för hur man bedriver vetenskapliga studier.

VAR INTE TVÄRSÄKER

” Genom att söka kan vi lära oss och få mer kunskap om tingen.
Men själva sanningen har ingen människa känt, för all kunskap
är bara en flätad väv av gissningar.”

XENOFANES, 500-TALET F.KR.

” Jag är alltid säker på sånt som handlar om åsikter.”

KARL I ”SNOBBEN”, 1900-TALET E.KR.

” Att vi gör så många fel visar att förmågan att ge orsaksförklaringar [...] fortfarande är en konst. Trots att vi har analysredskap, statistiska metoder och riktlinjer och dessutom logiska kriterier till vår hjälp bygger våra slutsatser ändå på en bedömningsprocess.”

SUSSER M. CAUSAL THINKING IN THE HEALTH SCIENCES. OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1983.

Begreppen osäkerhet och risk har faktiskt betydelse. Ta till exempel det logiskt omöjliga i att ”bevisa en negation” – det vill säga att bevisa att någonting inte existerar eller att en behandling inte är verkningsfull. Det här är inte bara en filosofisk diskussion; den har även viktiga praktiska konsekvenser som kan illustreras med erfarenheterna från kombinationstabiliteten Bendectin (med de aktiva ingredienserna doxylamin och pyridoxin, eller vitamin B6). Läkemedlet Bendectin (som även marknadsfördes som Debendox och Diclectin) skrevs ofta ut till kvinnor för att lindra illamående tidigt i graviditeten. Så kom påståenden om att Bendectin orsakade fosterskador, något som genast drog igång en lavin av rättsprocesser. På grund av den hårda pressen drog tillverkaren tillbaka läkemedlet från marknaden 1983. Efter detta genomfördes flera granskningar av samtliga vetenskapliga studier utan att man såg någon koppling till fosterskador. Det gick inte att slutgiltigt visa att läkemedlet inte orsakade skador, men det saknades även belägg för att det faktiskt orsakade skador. Ironin i det hela är att vi vet betydligt mindre om riskerna för fosterskador med de läkemedel som finns kvar på marknaden efter att Bendectin drogs in.⁵

Det forskningen kan göra är i stort sett att minska osäkerhetsaspekten. Behandlingar kan ge biverkningar och de kan vara verkningsfulla. Väl genomförd forskning av hög kvalitet kan ange *rimligheten* (eller sannolikheten) för att en behandling av ett hälsoproblem ska leda till nytta eller skada genom att jämföra den med en annan behandling eller ingen behandling alls. Eftersom det alltid finns osäkra aspekter är det bra om man

försöker undvika frestelsen att se saker och ting i svart och vitt. Och att tänka i termer av sannolikhet skapar ett bra utgångsläge att agera utifrån.⁶ Människor vill veta hur sannolikt det är att ett sjukdomstillstånd leder till ett visst utfall – till exempel stroke hos någon med högt blodtryck. De vill veta vilka faktorer som påverkar risken för att få stroke liksom sannolikheten för att behandlingen ska påverka den risken. Med tillräcklig och tillförlitlig information kan patienter och vårdpersonal tillsammans väga nyttan med behandlingen mot riskerna med den. Därefter kan de välja det alternativ som sannolikt är det lämpligaste utifrån de individuella omständigheterna och patientens preferenser.⁷

Vårt mål med *Bästa behandling* är att underlätta kommunikationen och öka förtroendet, inte att undergräva patienternas tillit till vårdpersonalen. Men det kan bara ske när patienterna har förmågan att tillsammans med vårdpersonalen bedöma behandlingsalternativen på ett kritiskt sätt.

I kapitel 1 berättar vi kort om varför rättvisande behandlingsstudier behövs och om några nya behandlingar som fick oförutsedda skadliga effekter. I kapitel 2 beskriver vi hur andra behandlingar inte gav de resultat man hade hoppats på, och dessutom belyser vi det faktum att många vanliga behandlingar inte är tillräckligt utvärderade. Kapitel 3 illustrerar varför intensiva behandlingsmetoder inte alltid är de bästa. I kapitel 4 förklarar vi varför screeningundersökningar av friska människor för att hitta tidiga tecken på sjukdom inte enbart behöver leda till hälsovinster utan även kan medföra negativa effekter. I kapitel 5 lyfter vi fram några av de många osäkerhetsfaktorer som präglar nästan varenda aspekt av hälso- och sjukvården, och förklarar hur man kan hantera dem.

Kapitel 6, 7 och 8 förmedlar viss ”teknisk” information på ett icke-tekniskt sätt. I kapitel 6 presenterar vi förutsättningarna för rättvisande behandlingsstudier och understryker hur viktigt det är att jämföra äpplen med just äpplen och inte med päron. Kapitel 7 visar varför man måste räkna med slumpens inverkan. I kapitel 8 beskrivs vikten av att systematiskt utvärdera all tillförlitlig dokumentation av betydelse i sammanhanget.

Kapitel 9 ger en översikt över hur systemet med etikprövningsnämnder och andra forskningsreglerande organ kan lägga hinder i vägen för god forskning om behandlingseffekter, vilket i sin tur kan leda till att patienternas intressen inte tillvaratas. I kapitel 10 förklarar vi de viktigaste skillnaderna

mellan god, dålig och onödig forskning i relation till behandlingseffekter. Dessutom visar vi hur felaktiga prioriteringar inom forskningen, ofta utifrån kommersiella och akademiska hänsynstaganden, leder till att problemställningar som sannolikt skulle kunna påverka patienternas hälsa inte tas upp.

Kapitel 11 kartlägger vad patienterna och allmänheten kan göra för att förbättra behandlingsstudiernas kvalitet. I kapitel 12 ser vi hur tillförlitliga resultat från behandlingsstudier kan leda till bättre hälso- och sjukvård för enskilda patienter. Och i kapitel 13 presenterar vi vår skiss för en bättre framtid, och avslutar med en handlingsplan.

I slutet av varje kapitel finns ett antal referenser från viktiga källor, och mot slutet av boken har vi lagt in ett avsnitt kallat Lästips och fördjupning (se sidan 222). För den som vill gå djupare in i vissa frågor kan en god utgångspunkt vara James Lind Library på www.jameslindlibrary.org. En gratisversion av den andra upplagan av *Testing Treatments* finns på en ny webbplats – Testing Treatments Interactive (www.testingtreatments.org) – där översättningar och annat material kommer att läggas in under de närmaste åren.

Vi författare står bakom principen om att alla lika rätt till god hälso- och sjukvård, och att vården ska svara mot människors behov. Ett villkor för detta samhällsansvar är tillgång till tillförlitlig information om studier och behandlingsmetoder samt att dessa underbyggs av solida forskningsresultat. Eftersom hälso- och sjukvårdsresurserna är begränsade överallt i världen ska behandlingsmetoderna ha stöd av evidensbaserad forskning. Resurserna måste användas på ett effektivt sätt och fördelas rättvist om hela befolkningen ska kunna dra nytta av de medicinska framstegen. Det är oansvarigt att slösa värdefulla resurser på behandlingar som gör liten nytta och att utan goda skäl underlåta att utvärdera behandlingar som vi har begränsad kunskap om. Det är därför helt avgörande att rättvisande behandlingsstudier utförs för att valet av behandling ska kunna ske på ett rättvist och opartiskt sätt för oss alla.

Vi hoppas att du efter att ha läst den här boken kommer att dela lite av vår passion för ämnet och börja ställa obekväma frågor om behandlingar. Vi hoppas att du ska upptäcka luckor i den medicinska kunskapen och intressera dig för forskningen för att hitta svar som kan gagna både dig själv och andra.

Källhänvisningar

1. Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: Nuffield Trust, 2004.
2. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27 (1): 58–77.
3. Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003. Citing Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. Writings, vol x.
4. Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.
5. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al*. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
6. Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al*. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.
www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php
www.jameslindlibrary.org
7. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Pdf-dokument finns att ladda ned kostnadsfritt på www.jameslindlibrary.org



Nytt – men är det bättre?

Varför vi behöver bra bevis

Utan rättvisande vetenskapliga tester av olika behandlingar finns det risk för att vi gör felaktiga antaganden. Om vi till exempel nöjer oss med att tro eller hoppas att en behandling är bra, utan att kräva bevis för det, kanske åtgärden i själva verket är ineffektiv eller till och med skadlig. Men det kan också vara omvänt – vi avfärdar en metod som värdelös när den egentligen är bra. Alla behandlingsmetoder borde därför testas vetenskapligt i **rättvisande prövningar** så att vi får bra bevis. Detta borde gälla oavsett om metoderna har tagits fram inom skolmedicinen eller den så kallade **komplementärmedicinen**. Det räcker helt enkelt inte med lösa antaganden och fromma förhoppningar om värdet av en behandling. Det finns nämligen behandlingsmetoder som rent teoretiskt borde vara bra, men som i vetenskapliga studier visar sig vara dåliga. Och det finns andra behandlingar som kan antas vara verkningslösa, men som bevisligen fungerar när de undersöks i forskningsstudier.

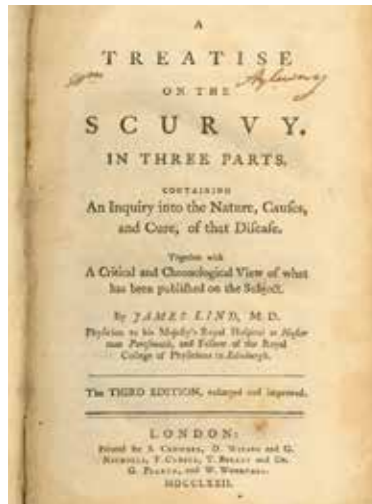
Vi har ju lätt att tro att "nytt" är lika med "bättre", ungefär som i reklamen för nya tvättmedel. Men när nya behandlingsmetoder prövas i välgjorda studier kan de faktiskt visa sig vara sämre än de behandlingar som redan finns. Det är också lätt att inbilla sig att sådant som har använts länge måste vara både säkert och effektivt. Men hälso- och sjukvården översvämmas av behandlingsmetoder som mer bygger på gammal vana och egen övertygelse än på säker vetenskaplig grund, behandlingar som inte fungerar eller som i värsta fall gör mer skada än nytta.

ETT ENDA FALL ÄR ETT ENDA FALL

” Vår hjärna tycks vara programmerad för berättelser och vi lär oss bäst med hjälp av fångslände historier. Men jag blir bestört när jag märker att så många människor, även många av mina vänner, inte ser riskerna med detta. I vetenskapens värld vet man att enskilda fall och egen erfarenhet kan vara livsfarligt bedrägliga. Vetenskapen kräver resultat som går att pröva och upprepa. Inom medicinen, däremot, finns det en gräns för vad forskningen kan bidra med. De mänskliga variationerna är för stora för att man ska kunna vara helt övertygad om något i ett enskilt patientfall, så det återstår ofta rätt mycket utrymme för ingivelser. Men låt oss skilja på det ena och det andra, annars drabbar det vetenskapens kärna: man rusar iväg och blandar fakta med åsikter så att det till slut blir svårt att skilja ut vad som är vad.”

ROSS N. FOREWORD. I: ERNST E. RED. HEALING, HYPE, OR HARM? A CRITICAL ANALYSIS OF COMPLEMENTARY OR ALTERNATIVE MEDICINE. EXETER: SOCIETAS, 2008:VI–VII.

Behovet av bra studier är inget nytt. På 1700-talet genomförde **James Lind** ett sådant test när han jämförde sex av dåtidens kurer mot skörbjugg, en sjukdom som tog livet av mängder av sjömän på långa seglatser. Lind visade att apelsiner och citroner, som vi numera vet innehåller C-vitamin, var en väldigt effektiv behandling.



James Lind (1716–1794) var en skotsk skeppsläkare, här avporträtterad med de böcker han skrev. Vi ser också titelsidan i hans mest berömda verk, där han redovisar en kontrollerad studie som han genomförde 1747. Där visar Lind att apelsiner och citroner fungerar bättre mot skörbjugg än fem andra behandlingsmetoder som var vanliga på den tiden. (Se www.jameslindlibrary.org)

När James Lind 1747 arbetade som skeppsläkare ombord på HMS Salisbury valde han ut tolv sjömän med skörbjugg i ungefär samma sjukdomsstadium, inkvarterade dem i samma del av fartyget och såg till att de fick samma baskost. Detta var helt avgörande eftersom det gav alla samma förutsättningar (se kapitel 6 och kapitel 3, s. 42). Lind fördelade sedan den tidens sex kurer mot skörbjugg – cider, svavelsyra, vinäger, havsvatten, muskot eller två apelsiner och en citron – mellan patienterna. Frukten visade sig ge överlägset bäst resultat. Amiralitetet gav så småningom en order om att citronjuice skulle finnas på alla skepp. Genom denna åtgärd utrotades skörbjugg i brittiska flottan, vid 1700-talets slut.

Läkarförbundet i Storbritannien, Royal College of Physicians, hade dittills hävdade att svavelsyra var den bästa av behandlingarna i Linds test, medan amiralitetet hade föredragit vinäger. Linds välgjorda jämförande studie motbevisade båda dessa auktoriteter. Och det visar sig förvånansvärt ofta att aktörer med stor auktoritet och inflytande har fel. Än idag beror många allvarliga problem i vården på att åsikter, vanor och tidigare erfarenheter har för stort inflytande i stället för på bra bevis (se nedan och kapitel 2).

När läkare och annan vårdpersonal idag har olika åsikter om vilken behandling som är den bästa vid ett visst tillstånd, avslöjar det ofta att effekterna av olika behandlingar inte är kända (se kapitel 5). Patienterna och allmänheten har, precis som vårdpersonalen, en viktig roll när det gäller att skingra den osäkerheten. Det ligger i allra högsta grad i både patienternas och vårdpersonalens intresse att forskning om medicinska behandlingar genomförs på ett ytterst noggrant sätt. Precis som vårdpersonalen måste kunna känna sig säkra på att deras behandlingsrekommendationer bygger på god vetenskaplig grund måste patienterna ställa krav på att det verkligen är så. Om folk i allmänhet ska känna förtroende för det som den moderna läkarevetenskapen har att erbjuda, är det avgörande att bygga upp ett samarbete kring detta (se kapitlen 11, 12 och 13).



Enligt den svenska patientsäkerhetslagen (2010:659) gäller att: "hälso- och sjukvårdspersonalen ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet". Ett problem kan vara att "beprövad erfarenhet" tolkas olika och kan ge utrymme för behandlingar som innebär stora risker utan några vinster.

Oväntade negativa effekter

Talidomid (Neurosedyn)

Talidomid är ett särskilt avskräckande exempel på ett nytt läkemedel som gjorde mer skada än nytta.¹ När detta sömnmedel introducerades i slutet av 1950-talet (i Sverige under namnet Neurosedyn) verkade det vara ett säkrare alternativ till så kallade barbiturater, den typ av sömngivande preparat som oftast ordinerades. En överdos av talidomid leder inte till koma, vilket en överdos av barbiturater gör. Talidomid rekommenderades särskilt till gravida kvinnor som också fick läkemedlet mot morgonillamående.

Men i början av 1960-talet började barnläkare se en kraftig ökning av en viss typ av svåra missbildningar av armar och ben hos nyfödda. Detta var tidigare ovanligt och innebär att armar och ben är så korta att händerna och fötterna ser ut att sitta direkt på bålen. Tyska och australiska läkare noterade en koppling mellan dessa missbildningar hos nyfödda och det faktum att mammorna hade tagit talidomid tidigt i graviditeten.²

I slutet av 1961 drog tillverkaren tillbaka talidomid från marknaden. Många år senare, efter offentliga påtryckningar och rättsprocesser, började offren få ersättning. Priset för de förödande missbildningarna var enormt högt; i de 46 länder där talidomid hade skrivits ut på recept (i vissa länder hade det till och med sålts receptfritt) drabbades tusentals spädbarn. Talidomid-tragedin kom som en fullständig chock för läkarna, läkemedelsindustrin och patienterna. Den ledde globalt till att systemen för att utveckla, godkänna och följa upp biverkningar av läkemedel sågs över.³

Idag har talidomid än en gång fått en viktig plats inom medicinen – denna gång som behandling av bland annat multipelt myelom, en livshotande blodsjukdom. Kontrollerade studier har visat att talidomid förlänger överlevnaden med 18 månader i genomsnitt. Eftersom läkemedlet kan skada foster krävs det en rad stränga säkerhetsåtgärder.

EN TRAGISK EPIDEMI AV SPÄDBARNSBLINDHET



Direkt efter andra världskriget infördes många nya behandlingar som skulle ge för tidigt födda barn bättre hälsa i livet. Åren som följde blev det smärtsamt tydligt att några av de nya vårdrutinerna helt

oväntat hade gjort skada. Den mest anmärkningsvärda av dessa tragiska erfarenheter var "epidemin" av blindhet, så kallad **retrolental fibroplasi**, under åren 1942–1954. Man upptäckte att skadan hängde ihop med sättet att ge extra syrgas i vården av för tidigt födda barn. Tolv års kamp för att stoppa epidemin blev en dyrköpt erfarenhet som bekräftade att alla nya läkemedel och behandlingsmetoder måste genomgå viss prövning innan de kan godkännas för allmänt bruk."

SILVERMAN WA. *HUMAN EXPERIMENTATION: A GUIDED STEP INTO THE UNKNOWN*. OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 1985:VII–VIII.

Rofecoxib (Vioxx)

Numera är regelverket för läkemedelsprövningar mycket striktare, men det ger ändå ingen total garanti för att medicinerna är säkra. En viss typ av läkemedel mot smärta och inflammation – **NSAID**, en typ av antiinflammatoriska läkemedel – är ett bra exempel på hur viktigt det är att vara vaksam. NSAID används mot smärta och inflammation, till exempel vid ledgångsreumatism (reumatoid artrit) och artros (ledförslitning), men också för att sänka febern hos patienter. I gruppen "traditionella" NSAID-preparat finns många receptfria läkemedel, som **naproxen** och **ibuprofen**. De har vissa biverkningar, bland annat irriteras slemhinnorna i mage och tarm vilket leder till ihållande smärta eller obehag i övre delen av buken (**dyspepsi**) och ibland också till **blödningar** och **magsår**. Det fanns alltså goda skäl för läkemedelsbolagen att utveckla NSAID-preparat som inte gav sådana komplikationer.

Rofecoxib (mer känt som **Vioxx**) introducerades 1999 som ett, som man sa, säkrare alternativ till de äldre preparaten. Det blev snart ett mycket vanligt receptbelagt läkemedel. Drygt fem år senare drog tillverkaren tillbaka Vioxx från marknaden på grund av ökad risk för komplikationer i hjärta och kärl – bland annat hjärtinfarkt och stroke. Så vad hade hänt?

Vioxx godkändes 1999 av den amerikanska motsvarigheten till Läkemedelsverket, **FDA** (US Food and Drug Administration), "för lindring av tecken och symtom på artros, för behandling av akut smärta hos vuxna samt för behandling av menstruationssymtom". Det blev senare godkänt för att lindra symtom på reumatoid artrit hos vuxna och barn. När Vioxx höll på att tas fram, upptäckte forskarna på läkemedelsföretaget att det finns risk för att blodets koagulationsförmåga påverkades, vilket kan öka risken för

blodpropp. Men de överlag små studier som lämnades in till FDA för godkännande inriktades trots detta på de antiinflammatoriska egenskaperna hos Vioxx. Studierna var inte heller utformade för att utvärdera eventuella komplikationer.⁴


Före FDA:s godkännande hade företaget redan inlett en stor studie som i första hand lades upp för att jämföra biverkningar i mage och tarm med ett annat NSAID-preparat, **naproxen**, hos patienter med reumatoid artrit. Inte heller den här studien var utformad för att upptäcka komplikationer i hjärta och kärl. Senare uppkom dessutom frågor om huruvida det fanns intressekonflikter hos vissa medlemmar i studiens kommitté för data- och säkerhetsövervakning. Dessa kommittéer har till uppgift att granska resultat som uppkommer under en studies gång för att avgöra om det finns skäl att stoppa den.

Enligt studien orsakade Vioxx visserligen färre sjukdomsfall med magsår och blödningar i mage och tarm än naproxen, men den visade också att den grupp som fick Vioxx drabbades av fler hjärtinfarkter. Ändå var kritiken stark när studien avrapporterades i en ledande medicinsk tidskrift. En av bristerna var att resultaten analyserades och presenterades på ett sätt som tonade ner allvaret i risken för hjärt- och kärlkomplikationer. Redaktören för tidskriften påtalade senare att forskarna hade underlåtit att presentera viktiga data om dessa biverkningar. Resultaten överlämnades till FDA 2000 och togs 2001 upp till diskussion i myndighetens så kallade Arthritis Advisory Committee. Resultatet blev att FDA 2002 ändrade säkerhetsinformationen på bipacksedeln för Vioxx, så att det nu stod att läkemedlet medförde en ökad risk för hjärtinfarkt och stroke.

Läkemedelsbolaget fortsatte med sina undersökningar av andra användningsområden för Vioxx och inledde 2000 en studie för att se om läkemedlet kunde förebygga **polyper i tjock- och ändtarm** (små, godartade utväxter som ibland kan utvecklas till cancer). Studien stoppades i ett tidigt skede när de resultat som dittills framkommit visade att det fanns ett samband mellan läkemedlet och en ökad risk för **hjärt- och kärlkomplikationer**. Detta ledde till att tillverkaren drog tillbaka Vioxx från marknaden 2004. I den publicerade rapporten hävdade författarna, som antingen var anställda av tillverkaren eller fick konsultarvode från företaget, att hjärt- och kärlkomplikationerna uppträdde först efter 18 månaders

användning av Vioxx. Detta påstående byggde på en bristande analys och korrigerades senare formellt av den tidskrift som publicerade rapporten.⁴ Trots att läkemedelsbolaget konfronterats i många rättsfall som gäller patienter, fortsätter företaget att hävda att det hela tiden har agerat ansvarsfullt, från förstudier för att få medlet godkänt till säkerhetskontroller efter att Vioxx kom ut på marknaden. Företaget framhårdar i sin övertygelse om att det var redan existerande riskfaktorer för hjärt- och kärlkomplikationer som låg bakom sjukdomsfallen, inte Vioxx, och att det finns vetenskapligt stöd för detta.⁵

Vioxx-affären visar att det fortfarande, ett halvt sekel efter talidomid, finns mycket att göra för att garantera att en behandling provas på ett rättvisande sätt, att processen är öppen för insyn och att den vetenskapliga grunden är solid. En grupp forskare har kommenterat detta så här: "Vårt system är beroende av att vi sätter patienternas intressen i främsta rummet. Det är helt nödvändigt att forskare, praktiserande läkare, läkemedelsindustri och tidskrifter går samman för att öka kunskapen och förbättra vården av patienterna. Förtroende är en avgörande ingrediens i detta samarbete, men det som har hänt visar att det är nödvändigt att inrätta särskilda system för att skydda patienternas intressen. Det enda sättet att få ut någonting positivt av den här olycksaliga historien är att samtliga inblandade engagerar sig i igen och att sådana system inrättas".⁴

 **Vårt system är beroende av att vi sätter patienternas intressen i främsta rummet. Det är helt nödvändigt att forskare, praktiserande läkare, läkemedelsindustri och tidskrifter går samman för att öka kunskapen och förbättra vården av patienterna."**

Rosiglitazon (Avandia)

År 2010 skapade ett annat läkemedel stora rubriker. Rosiglitazon, mer känt under produktnamnet Avandia, visade sig ha biverkningar på hjärt-kärlsystemet. Tio år tidigare hade Avandia godkänts av läkemedelsverk i Europa och USA som en ny metod för behandling av **typ 2-diabetes**. Denna typ av diabetes uppkommer när kroppen inte kan producera tillräckligt med insulin eller när cellerna i kroppen inte reagerar på insulin. Den är mycket

vanligare än **typ 1-diabetes**, ett tillstånd när kroppen inte framställer insulin över huvud taget. Typ 2-diabetes, som ofta förknippas med övervikt, kan för det mesta behandlas med kostförändring, motion och tabletter i stället för med insulinsprutor. På lång sikt kan typ 2-diabetes bland annat leda till ökad risk för hjärtinfarkt och stroke, och den huvudsakliga målsättningen med behandlingen är att minska risken för sådana komplikationer. Avandia marknadsfördes som ett medel med nya egenskaper som hjälpte kroppens eget insulin att arbeta effektivare, och det framhölls att det gav bättre kontroll av blodsockernivåerna än äldre läkemedel. Fokus låg på blodsockret och inte på de svåra komplikationerna, som är mycket plågsamma och i längden livshotande.

När Avandia godkändes fanns det inga bevis som gällde minskning av risken för hjärtinfarkt och stroke. Tillståndsgivarna uppmanade tillverkaren att utföra tilläggsstudier, men under tiden blev Avandia ett mycket populärt och ofta förskrivet läkemedel över hela världen. Det började komma allt fler rapporter om hjärt- och kärlbiverkningar, och 2004 hade **WHO:s** (Världshälsoorganisationens) oro ökat så pass att organisationen uppmanade tillverkaren att se över det vetenskapliga underlaget igen. Det gjorde läkemedelsbolaget och bekräftade sedan att det fanns en ökad risk.⁶

” ... det finns ett grundläggande behov av att läkemedelsmyndigheter och läkare börjar kräva bättre bevis innan man drar igång massmedicinering av en stor patientgrupp ...”

Det tog ytterligare sex år innan läkemedelsmyndigheterna hade genomfört en grundlig granskning av det vetenskapliga underlaget och agerade. I september 2010 meddelade FDA att de skulle införa strikta begränsningar för förskrivning av Avandia, så att bara patienter med typ 2-diabetes som inte kunde behandlas med andra preparat skulle få läkemedlet.

Samma månad kom den europeiska läkemedelsmyndigheten **EMA** (European Medicines Agency) med sin rekommendation om att Avandia skulle dras tillbaka från marknaden och att det skulle ske på två månader. Båda myndigheterna uppgav den ökade risken för hjärtinfarkt och stroke som orsak till beslutet. Under tiden kom oberoende forskare med avslöjanden

om att det hade funnits många möjligheter att agera men att dessa hade försumrats. En grupp anställda inom hälso- och sjukvården påtalade att det finns ett grundläggande behov av att läkemedelsmyndigheter och läkare "börjar kräva bättre bevis innan man drar igång massmedicinering av en stor patientgrupp som vänder sig till oss för råd och behandling".⁷

Mekaniska hjärtklaffar

Inte bara läkemedel utan även annan slags behandling kan ha negativa effekter och medföra allvarliga risker. Mekaniska hjärtklaffar är numera standardbehandling för patienter med svår hjärtklaffssjukdom, och det har skett många förbättringar av klaffarnas konstruktion under årens lopp. Men erfarenheterna med en viss typ av mekanisk hjärtklaff visar hur ett försök att förbättra konstruktionen fick katastrofala följder. I början av 1970-talet introducerades den så kallade Björk–Shiley-klaffen. De tidiga modellerna gav dock en ökad tendens till **blodproppsbildning (trombos)** som försämrade funktionen, och för att minska risken för blodpropp ändrades konstruktionen i slutet av 1970-talet.

Den nya konstruktionen hade en skiva som hölls på plats av två metallstag. Över hela världen opererade man nu in flera tusen av denna nya klafftyp. Olyckligtvis hade klaffkonstruktionen ett allvarligt fel: ett av metallstagen kunde gå av, vilket fick katastrofala och ibland dödliga konsekvenser.

Under de inledande prövningarna av konstruktionen före lanseringen upptäckte man av en slump att stagen kunde gå sönder, men man antog att det berodde på dålig svetsning, och orsaken undersöktes inte ordentligt. Trots detta godtog FDA förklaringen tillsammans med tillverkarens försäkringar om att den minskade risken för klafftrombos mer än väl uppvägde risken för stagbrott. När det blev alltför uppenbart att konsekvenserna av klaffkonstruktionen var katastrofala agerade FDA till slut och tvingade 1986 bort klaffen från marknaden. Då hade hundratals patienter redan dött i onödan. Även om systemen för **produktkontroll** har förbättrats och numera innefattar bättre kartläggning av patienter efter lanseringen av produkten liksom omfattande **patientregister**, så behövs en mycket större öppenhet när ny medicinteknik ska introduceras.⁸

Ett snävt fokus på fördelar

Trastuzumab (Herceptin)

Det är inte bara kommersiella företag som gärna framhåller fördelarna med nya behandlingsmetoder samtidigt som de tonar ner negativa effekter. Ibland kan även läkare och annan medicinsk personal, liksom entusiastisk rapportering i massmedierna, inrikta sig på de positiva effekterna och bortse från eventuella nackdelar. Och det behöver inte bara gälla biverkningar utan kan också handla om svårigheter att ställa diagnos. Ett exempel på detta är händelserna i samband med bröstcancermedicinen **trastuzumab**, mer känd under produktnamnet Herceptin (se även kapitel 3).

I början av 2006 ledde starka krav från grupper av patienter och vårdpersonal till att den offentligt finansierade brittiska sjukvården godkände förskrivning av trastuzumab till patienter med bröstcancer i tidigt stadium. Påtryckningarna hade lyckats – och trastuzumab presenterades som en undermedicin (se kapitel 11).


Fram till dess hade trastuzumab bara varit godkänt för behandling av bröstcancer med spridning (**metastaserande bröstcancer**). Det var inte tillräckligt testat för tidiga stadier av bröstcancer. Tillverkaren hade just ansökt om godkännande för behandling av en mycket liten grupp kvinnor i tidiga sjukdomsstadier – de som testat positivt för ett protein som kallas **HER2**. Men bara en av fem patienter med bröstcancer har en sådan genetisk profil. De entusiastiska brittiska medierna rapporterade inte att minst fyra av fem patienter med bröstcancer *inte* är HER2-positiva.^{9,10,11,12}

Det var inte förrän senare det året som den brittiska myndigheten **NICE** (National Institute for Health and Care Excellence, en organisation som har till uppgift att utvärdera och ge råd om medicinska metoder) kunde rekommendera trastuzumab som ett behandlingsalternativ för kvinnor med HER2-positiv tidig bröstcancer. Och då utfärdades en viktig varning. På grund av det allt starkare vetenskapliga stödet för att trastuzumab kunde ge sidoeffekter i form av störd hjärtfunktion, bland annat hjärtsvikt, rekommenderade NICE att läkarna skulle undersöka hjärtat innan de skrev ut läkemedlet. De skulle inte heller erbjuda det till kvinnor med

någon form av hjärtbesvär, som angina pectoris och onormal hjärtrytm. NICE konstaterade att varningen var nödvändig mot bakgrund av uppgifterna om kortsiktiga biverkningar, en del av dem allvarliga. Det tar lång tid innan man ser vissa effekter; det gäller både de positiva och de negativa.¹³

Även i andra länder gjordes liknande påtryckningar om att få använda trastuzumab. I Nya Zeeland, till exempel, krävde patientföreningar, press och andra medier, läkemedelsbo-

lag och politiker att patienter med bröstcancer skulle få behandlingen. Nya Zeelands **PHARMAC** (Pharmaceutical Management Agency), som har ungefär samma funktion som NICE i Storbritannien, granskade på samma sätt det vetenskapliga stödet för användning av trastuzumab vid tidig bröstcancer. Mot bakgrund av denna utvärdering beslöt PHARMAC i juni 2007 att patienter med tidig bröstcancer kunde behandlas i nio veckor med trastuzumab i kombination med andra läkemedel mot cancer, i stället för att ta läkemedlen efter varandra. Detta nioveckorsupplägg prövades sedan runt om i världen. PHARMAC beslöt också att bidra till finansieringen av en internationell studie med syfte att avgöra den optimala längden på trastuzumab-behandlingen. I november 2008 beslöt emellertid den nyvalda regeringen att bortse från PHARMAC:s **evidensbaserade** beslut och beviljade medel för en tolv månaders behandling med läkemedlet.¹⁴

 **Det tar lång tid innan man ser vissa effekter; det gäller både de positiva och de negativa.”**

Även efter detta har det återstått en del att reda ut om balansen mellan fördelarna med trastuzumab för en del kvinnor och risken för långsiktiga biverkningar. En annan fråga har varit om läkemedlet skjuter upp eller förhindrar att sjukdomen kommer tillbaka. Man har också sett att trastuzumab, när det ges i kombination med andra bröstcancermediciner som **antracykliner** och **cyklofosfamid**, kan öka risken för hjärtbiverkningar hos vissa patienter – från cirka 4 till cirka 27 patienter på 100.¹⁵



VAD GÄLLER FÖR TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) I SVERIGE

IDAG? Enligt Socialstyrelsens riktlinjer (2014) bör trastuzumab bland annat erbjudas i kombination med cytostatika för att krympa tumören före en bröstbevarande operation. Dessutom bör trastuzumab erbjudas efter operation till kvinnor som har HER2-positiv bröstcancer med hög risk för återfall eller metastaserad bröstcancer.

KÄLLA: SOCIALSTYRELSEN, WWW.SOCIALSTYRELSEN.SE



Viktiga budskap

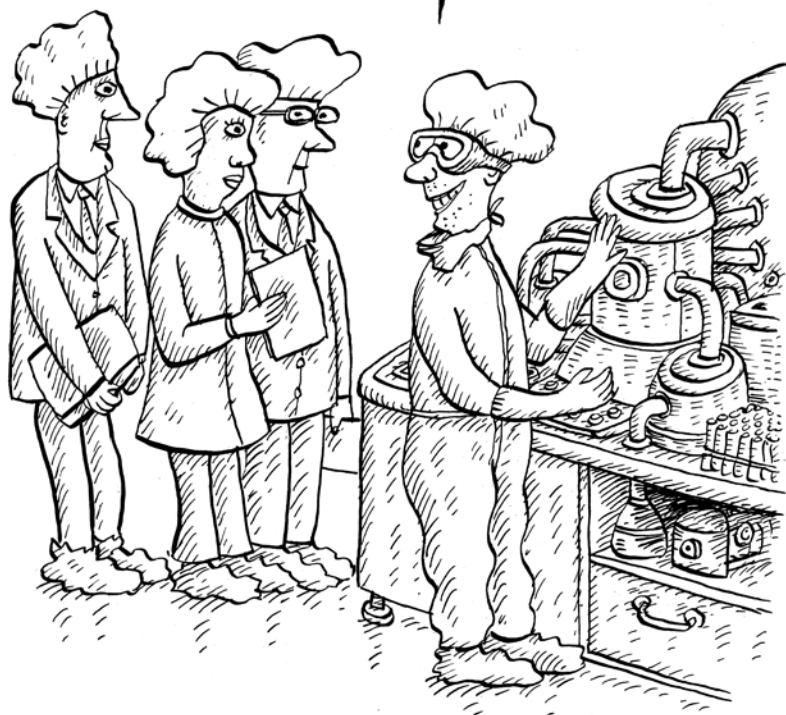
- ✓ Nya behandlingar måste prövas i jämförande studier eftersom de lika gärna kan vara sämre än de befintliga som bättre.
- ✓ **Snedvridna behandlingsstudier (studier med systematiska fel)** kan orsaka lidande och död.
- ✓ Att ett läkemedel är godkänt garanterar inte att det är säkert.
- ✓ Det tar ofta tid innan sällsynta **läkemedelsbiverkningar** syns.
- ✓ Positiva behandlingseffekter förstoras ofta upp, medan skadliga effekter tonas ner.

Källhänvisningar

1. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. www.jameslindlibrary.org
2. Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.
3. Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194–5.
4. Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al*. What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120–3.
5. Mercks uttalanden från 7 december 2009, om Vioxx-ärendet i Ontario, Kanada, och 4 mars 2010 om Vioxx-beslutet i Australien, tillgängliga på www.merck.com
6. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ* 2010;341:C4848.
7. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:C4805.
8. Blackstone EH. Could it happen again? The Björk-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717–19.
9. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al*. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101(3):125–32.
10. Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 oktober 2005, p6.
11. Hawkes N. Wonder drug is “cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20 oktober 2005. www.timesonline.co.uk/article/0,,8122-1833942,00.html
12. Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al*. Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598–607.
13. NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 juni 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789
14. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224–6.
15. NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Mars 2002; uppdatering april 2005. www.nice.org.uk/TA34

VI HITTAR
BARA EN FÄLT-
STUDIE OCH DEN
ÄR OSANNOLIKT
POSITIV!

VAD ROLIGT!
DET BEVISAR ATT
VI ÄVEN HAR SPETS-
KOMPETENS PÅ VÅR
MARKNADSFÖRINGS-
ANDELNING!



Vårdens metoder håller inte alltid vad de lovar

Vissa behandlingsmetoder används under lång tid innan man upptäcker att de faktiskt skadar hälsan mer än de hjälper. De fungerar inte alls som man förväntat sig. I det här kapitlet förklarar vi vad det kan bero på.

Råd om spädbarns sovställning

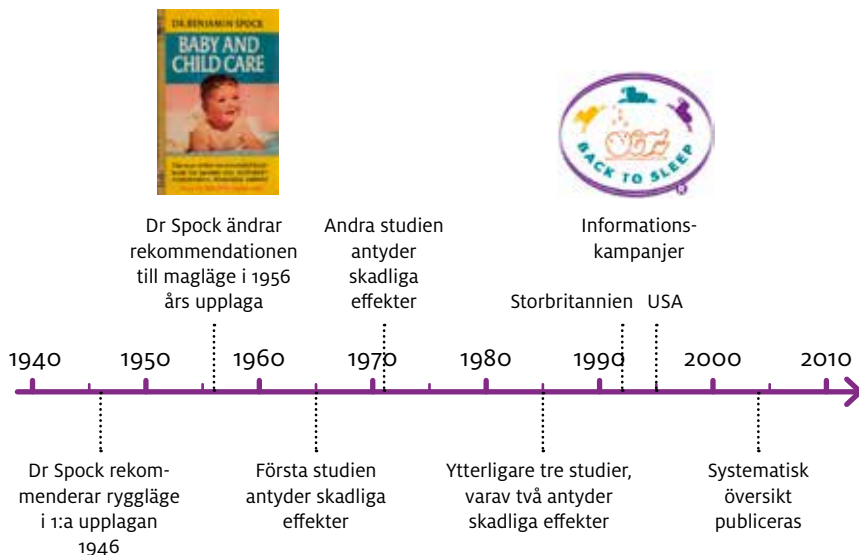
Det är inte bara läkemedel som kan vara skadliga – det kan även hälsoråd vara. Ibland är råden till och med livsfarliga. Många har kanske hört talas om den amerikanske barnläkaren **Benjamin Spock**. Hans bästsäljare **Baby and child care** fungerade i årtionden som riktmärke för både vårdpersonal och föräldrar, särskilt i USA och Storbritannien. Men ett av hans välmenande råd visade sig vara ett stort misstag. Med auktoritet och till synes oantastlig logik skriver han att han tycker att det är bäst att tidigt försöka vänja barnen vid att sova på mage.*

Rådet att lägga spädbarn på mage kom att bli rutin på sjukhus och för miljontals föräldrar världen över. Idag vet vi att den här åtgärden, som aldrig prövades noggrant innan den började tillämpas, ledde till att tiotusentals barn dog i **plötslig spädbarnsdöd**, tragedier som kunde ha undvikits.¹ Alla fall av plötslig spädbarnsdöd kan naturligtvis inte skyllas på det här fatala

* En svensk formulering fanns i "Sunt förnuft i barnavård och barnuppfostran från födelsen till brytningsåren", i den svenska utgåvan från Natur och Kultur 1973. Översättning av Ann Bouleau och Elsa Villius.

rådet. Men när det under 1980-talet kom tydliga bevis för att magläget gör skada, började läkarna och medierna varna för riskerna och i stället rekommendera rygggläge. Antalet fall av plötslig spädbarnsdöd minskade dramatiskt. Budskapet förstärktes efter hand med hjälp av intensiva informationskampanjer om att lägga barnet på rygg.

Figur 1: Hur råd om spädbarns sovställning har förändrats under årens lopp



Mediciner mot rubbning av hjärtats rytm hos patienter med infarkt

Vid en första anblick verkade Spocks råd förnuftigt, men problemet var att det byggde på en oprövad teori. Det är inte svårt att hitta fler sådana exempel. Efter en hjärtinfarkt får vissa människor en **rubbing av hjärtrytmen (arytmi)**, något som i sig innebär en ökad dödlighet. Personer som efter hjärtinfarkt får en arytmi med extraslag från hjärtats kammare, dör oftare än de som inte får sådana extraslag. Eftersom det finns läkemedel som fungerar bra mot extraslag från kamrarna ansågs det att sådana mediciner borde kunna minska **dödligheten** även vid arytmi som kommit efter en

infarkt – det verkade ju logiskt. I själva verket har dessa läkemedel precis motsatt effekt – EKG-kurvan ser visserligen bättre ut men färre överlever. Läkemedlen hade prövats ut i studier av patienter, men man hade bara undersökt om själva hjärtrytmen rättades till. När det vetenskapliga kunskapsläget om dödlighet sammanställdes systematiskt för första gången 1983 saknades bevis för att medicinerna minskade dödligheten.²

Trots detta framhårdade man i att använda medicinerna, som fortsatte att ta livet av människor i nästan tio år till. När läkemedlen användes som mest vid slutet av 1980-talet uppskattas de ha orsakat tiotusentals för tidiga dödsfall varje år, bara i USA. År 1987 publicerades en välgjord studie som visade att behandlingen ökade dödligheten 2,5 gånger. Den absoluta riskökningen var 4,7 procent, vilket innebär att 47 fler patienter av 1 000 behandlade avled i förtid.³

Senare visade det sig också att resultat från några studier som pekade på skador av medicinerna aldrig hade rapporterats, av kommersiella skäl (se kapitel 8).⁴

Dietylstilbestrol

Under en period trodde läkarna att gravida kvinnor som tidigare drabbats av **missfall** eller fått **dödfödda barn** eventuellt kunde behandlas med det syntetiska östrogenet dietylstilbestrol (DES) för att förhindra komplikationer vid kommande graviditeter. Vissa läkare förskrev det, andra gjorde det inte. DES blev populärt i början av 1950-talet och antogs återställa den funktionsrubbing i moderkakan som ansågs vara orsaken till problemen. De läkare som använde läkemedlet trodde på fallbeskrivningar där kvinnor, som fått missfall eller dödfödda barn vid tidigare graviditeter, fött ett levande barn efter behandling med DES.

Ett exempel är den brittiska förlossningsläkare som ordinerade medicinen från tidigt i graviditeten till en kvinna som tidigare fått två dödfödda barn. Kvinnan födde ett **levande** barn. Under hennes fjärde graviditet antog läkaren att kvinnans ”naturliga” barnafödande förmåga hade förbättrats under tiden och skrev inte ut medicinen. Barnet dog i livmodern till följd av så kallad **placentainsuffi**ens, otillräcklig funktion hos moderkakan.

Läkaren och kvinnan var nu säkra på att DES skulle skrivas ut igen under hennes femte och sjätte graviditeter, och bägge graviditeterna resulterade i två levande barn. Både läkaren och kvinnan var nu övertygade om att DES var effektivt. Tyvärr kunde den här slutsatsen, som ju byggde på ett enda fall, inte beläggas i välgjorda studier. Samtidigt som kvinnan fick behandling gjordes **sådana studier**, men dessa kunde inte visa att DES gjorde nytta.⁵

Tjugo år senare började symtom på skadliga biverkningar visa sig ...”

Det saknades alltså vetenskapligt stöd för att DES kunde förhindra **dödfödselar**, men historien om DES slutar inte här. Tjugo år senare började symtom på skadliga biverkningar visa sig då en mamma

till en ung kvinna med en ovanlig form av **cancer i vagina** gjorde en mycket viktig iakttagelse. Mamman hade fått DES under graviditeten och hon undrade om hennes dotters cancer kunde ha orsakats av medicinen.⁶ Den här gången stämde iakttagelsen, och poängen är att den *bevisligen* var riktig. Efter hand har en mängd undersökningar påvisat en rad allvarliga biverkningar hos både män och kvinnor vars mödrar fått DES under graviditeten. Det rörde sig inte bara om ovanliga cancerformer, utan även om **missbildningar av könsorganen**.

När det väl kom en officiell rekommendation om att inte använda DES under graviditeten hade flera miljoner människor redan exponerats för läkemedlet. Idag kan vi konstatera att färre kvinnor skulle ha fått medicinen och de tragiska konsekvenserna hade förhindrats om läkarna tagit fasta på den mest tillförlitliga forskning som fanns på 1950-talet. Studierna gav aldrig stöd för att DES skulle förhindra missfall, men den bristen på bevis bortsåg man från.⁷

Östrogenbehandling

För kvinnor i klimakteriet är behandling med kvinnliga könshormoner (hormone replacement therapy, HRT) mycket effektivt mot de värmevallningar som många besväras av, och det finns belägg för att behandlingen kan

förebygga osteoporos (benskörhet). Men med tiden framhölls allt fler positiva effekter av hormonbehandlingen – bland annat sa man att HRT skulle förebygga **hjärtinfarkt och stroke**. På grund av dessa och andra påstådda effekter började miljontals kvinnor på läkares inrådan använda HRT under långa perioder. Men det finns ingen vetenskaplig dokumentation som ger stöd åt dessa påståenden om hjärtinfarkt och stroke.

Låt oss ta hjärtinfarkt till exempel. Kvinnor har i över tjugo år fått höra att HRT kan minska risken för denna allvarliga sjukdom, ett råd som i själva verket byggde på resultaten från **snedvridna undersökningar** (se kapitlet 2 och 6). År 1997 kom så varningar om att detta kunde vara felaktigt, och forskare i Finland och Storbritannien gjorde en systematisk utvärdering av resultaten från välgjorda studier.⁸ De fann att i stället för att minska risken för hjärtsjukdom kunde HRT faktiskt öka den. En senare (2006) metaanalys av 23 randomiserade studier med sammanlagt 39 000 deltagare och 190 000 personår visar att kvinnor som påbörjar behandlingen före 60 års ålder har minskad risk. Däremot har kvinnor som inleder behandlingen vid högre ålder en ökad risk under det första behandlingsåret.⁹ Poängen är att om följderna av HRT hade utvärderats ordentligt innan man införde behandlingen hade kvinnorna sluppit att bli felinformerade och många kunde ha undgått en för tidig död. Idag vet vi dessutom att hormonbehandling kan öka risken för stroke och bröstcancer.¹⁰

INTE SÅ KONSTIGT ATT HON BLEV FÖRVIRRAD

En kvinna som fått livmodern bortopererad skrev följande brev till den medicinska tidskriften The Lancet i januari 2004:

” År 1986 opererade man bort min livmoder på grund av en **muskelknuta (myom)** i livmoderväggen. Kirurgen tog även bort äggstockarna och upptäckte också att jag hade endometriosis. Eftersom jag bara var 45 år och skulle ha hamnat i klimakteriet direkt fick jag hormonbehandling (HRT). Första året fick jag **konjugerade östrogener (Premarina)**, men från 1988 och fram till 2001 satte den doktor som gjorde operationen in **östrogenimplantat** på mig var sjätte månad på sin privata mottagning. Varje gång jag fått ett nytt implantat kände jag mig rätt tveksam eftersom jag tyckte att jag inte riktigt hade kontroll på läget och att jag efter flera år ofta hade huvudvärk. Bortsett från det mådde jag mycket bra.

Läkaren försäkrade mig att **östrogenbehandlingen** hade så många fördelar och passade för mig, vilket jag höll med om. Med tiden hörde man

allt oftare om HRT:s olika fördelar, inte bara de kosmetiska som man verkade ha betonat i början. Nu skulle den också vara bra för hjärtat, mot benskörhet och delvis skydda mot stroke. Varje gång jag var hos läkaren verkade han ha ännu mer belägg för hur bra det var med HRT.

När min privatläkare gick i pension 2001 kom jag till en doktor i den allmänna sjukvården. Vilken chock! Han sa precis tvärtemot det min privatläkare hade sagt och rådde mig att sluta med HRT, eftersom medicinen kunde öka risken för hjärtsjukdom, stroke och bröstcancer och även ligga bakom min huvudvärk. Jag fick ytterligare ett implantat och gick sedan över till Premarina en kort period, men nu har jag inte använt HRT på ungefär åtta månader. Min läkare sa att det var mitt eget beslut om jag ville fortsätta med behandlingen. Det var så förvirrande ...

Jag kan inte fatta hur HRT med alla sina fantastiska fördelar kan bli uppochnervänt på så kort tid. Hur ska en vanlig människa som jag kunna komma fram till ett klart beslut? Jag har suttit i timmar och resonerat och funderat på om jag borde ha fortsatt med HRT eller inte, när jag än så länge inte har fått särskilt mycket biverkningar. Jag blir så förvirrad och jag är säker på att andra kvinnor känner likadant.”

HUNTINGFORD CA. CONFUSION OVER BENEFITS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY. *THE LANCET* 2004;363:332.

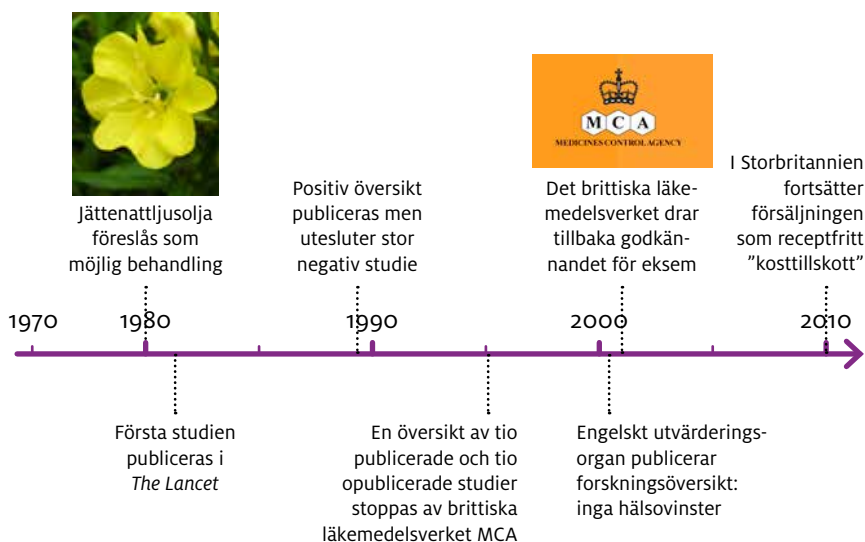
Fortfarande anses HRT generellt sett vara en bra behandling för kvinnor med **klimatebesvär**.¹¹ Men det är tragiskt att behandlingen marknadsfördes så intensivt som en metod mot hjärtinfarkt och stroke. Risken för allvarliga sjukdomar är visserligen liten, men många kvinnor har ändå drabbats eftersom HRT har skrivits ut så brett.

Jättenattljusolja mot eksem

En oprövad metod behöver inte nödvändigtvis vara livsfarlig eller direkt skadlig, men den kan kosta pengar i onödan. Eksem är en besvärande hudsjukdom som ger tydliga och intensivt kliande hudutslag och som drabbar både barn och vuxna. **Kortisonkräm** hjälper mot symtomen, men man har varit bekymrad för biverkningar som att huden kan bli tunnare efter en tids användning. I början av 1980-talet dök det upp ett alternativ med få biverkningar – ett naturligt växtoljeextrakt som kallas jättenattljusolja¹²

och som innehåller den essentiella fettsyran **gammalinolensyra (GLA)**. En av anledningarna till att man trodde att behandlingen skulle hjälpa var att patienter med eksem har sämre förmåga att metabolisera (omvandla) GLA i kroppen. Rent teoretiskt borde det alltså fungera att ge GLA-tillskott. **Gurkörtolja** innehåller ännu större GLA-mängder och rekommenderades därför också mot eksem.

Figur 2: Tidslinje för dokumentation om och användning av jättenattljusolja mot eksem



GLA ansågs säkert, men fungerade oljan? För att ta reda på det gjordes en mängd undersökningar, men resultaten var motstridiga. Det faktaunderlag som publicerades präglades starkt av studier som hade sponsrats av tillverkarna av produkterna. År 1995 gav det brittiska hälsodepartementet ett antal forskare utan koppling till företagen i uppdrag att granska 20 publicerade och opublicerade studier. De hittade inga hälsovinster med jättenattljusolja, men departementet publicerade aldrig resultatet eftersom tillverkarna motsatte sig det. Fem år senare visade dock en annan **systematisk översikt** (denna gång publicerad) av både jättenattljusolja och gurkörtolja att de största och mest omfattande studierna inte gav stöd för att behandlingen fungerar.¹³

Men det fanns fortfarande en sak kvar att undersöka: Var det så att GLA kanske bara fungerar i höga doser? Även det påståendet motbevisades 2003 i en väljord provning. När resultatet offentliggjordes hade ironiskt nog det brittiska läkemedelsverket MCA (numera MHRA) i oktober 2002 slutligen dragit tillbaka godkännandet för två stora preparat med jättenattljusolja, eftersom det saknades vetenskapligt stöd för att de fungerade – något som bekräftades ytterligare i en systematisk översikt år 2013.

Eftersom säkerhetsaspekterna med jättenattljusolja aldrig har ifrågasatts säljs den fortfarande receptfritt som **”kosttillskott”** mot olika krämpor. Påståenden om oljans positiva effekter vid eksem lindas in i vaga formuleringar som: ”De som har eksem kan uppleva lindring”, den ”kan lindra” och ”har vissa medicinska egenskaper som kan verka **inflammationshämmande** vid exempelvis eksem”.



Viktiga budskap

- ✓ Varken teoretiska resonemang eller behandlarnas personliga åsikter och övertygelser räcker för att avgöra om en behandlingsmetod är säker och effektiv.
- ✓ Att en behandling är etablerad behöver inte betyda att den är bra.
- ✓ Även om man som patient inte skulle ta direkt skada av en bristfälligt testad behandling kan det vara slöseri med privata eller offentliga medel att lägga pengar på den.

Källhänvisningar

1. Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al.* Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940–2000. *International Journal of Epidemiology* 2005;34:74–87.
2. Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C–36C.
3. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.* Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989 Aug 10;321(6):406–12.
4. Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products? *New Scientist* 2004, 6 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine.* New York: Simon and Schuster, 1995.
5. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161–6.
6. Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth.* Oxford: Oxford University Press, 1989:3–38.
7. Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008–11.
8. Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence.* Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
9. Salpeter *et al.* *J Gen Intern Med* 2006;21; 363–6.
10. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149–53.
11. Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1–3. Citerar resultat från den randomiserade och kontrollerade studien Women's Health Initiative (*JAMA* 2003;289:3243–53) och Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419–27).
12. Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219–20.
13. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358–9.
14. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1–191.
15. Takwale A, Tan E, Agarwal S, *et al.* Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385–7.



Mer behöver inte vara bättre

En vanlig missuppfattning är att när en behandling är bra så är mer av samma behandling ännu bättre. Detta stämmer inte alltid – mer kan faktiskt vara sämre. Det är ofta svårt att hitta den ”rätta” dosen av behandlingen som ger många positiva och få negativa effekter. När man ökar dosen planar hälsovinster ofta ut, medan biverkningarna brukar öka. ”Mer” kan alltså minska det sammantagna värdet av behandlingen och till och med orsaka skador.

Vätskedrivande medel, så kallade **tiaziddiuretika**, är ett bra exempel. De sänker blodtrycket och ger få biverkningar i låga doser. Höga doser får inte blodtrycket att sjunka ännu mer, utan ger oönskade effekter i form av gikt och förhöjda blodsockernivåer. Ett annat exempel är **acetylsalicylsyra** som bidrar till att förebygga **stroke och hjärtinfarkt**. Om man tar 75–160 mg dagligen är biverkningarna mycket få, medan högre dos per dag inte ger bättre **förebyggande** effekt utan i stället ökar risken för magsår.

VI GÖR SAKER OCH TING FÖR ATT ...



Vi (läkare) gör saker och ting för att andra läkare gör så, och vi vill inte vara annorlunda så vi gör likadant;

eller för att vi har lärt oss det (av lärare, kollegor och läkare under utbildning);

eller för att vi tvingats till det (av lärare, administratörer, kontrollorgan, riktlinjer) och tror att vi måste;

eller för att en patient vill att vi ska göra det och vi tror att vi borde;

eller för att det är lönsamt (onödiga undersökningar [särskilt av åtgärdsinriktade doktorer] och återbesök) och vi tror att vi måste;

eller för att vi är ängsliga (för lagar och regler, för granskningar) och vill gardera oss;

eller för att vinna tid (och låta naturen ha sin gång);

eller till slut, och allra vanligast, för att vi behöver agera ... och inte klarar av att använda vårt sunda förnuft.”

PARMAR MS. WE DO THINGS BECAUSE (RAPID RESPONSE). *BMJ*. PUBLICERAT 1 MARS 2004 PÅ WWW.BMJ.COM

Principen om **”rätt dosering”** gäller inte bara läkemedel utan även många andra typer av behandlingar, även operationer.

Intensiv behandling av bröstcancer

Behandling av bröstcancer, ett ämne som ofta tas upp i nyhetsrapporteringen, kan ge oss några viktiga tankeställare om vådan av att tro att intensivare behandling nödvändigtvis ger större hälsovinster.

Under hela 1900-talet och in på 2000-talet har kvinnor med bröstcancer både krävt och uthärdat en del synnerligen brutala och plågsamma behandlingar. Vissa av dessa åtgärder, både kirurgiska och medicinska, har varit betydligt mer genomgripande än vad som faktiskt krävdes för att bekämpa sjukdomen. Metoderna var utan tvivel populära hos vissa patienter och deras läkare. Patienterna var övertygade om att ju radikalare eller giftigare metoden var, desto större var chansen att sjukdomen skulle övervinnas. Det har tagit många år för fördomsfria läkare och patienter att rubba en sådan gammaldags syn på sjukdomen. De har tvingats ta fram tillförlitliga resultat för att kunna bekämpa myten om att ”mer är bättre”, hånats av andra läkare och patienter och stött på motstånd från experter.

RADIKALA METODER ÄR INTE ALLTID DE BÄSTA

” De av oss som behandlar cancer har väldigt lätt att tro att bättre resultat hänger på en radikalare metod. För att skydda patienterna från onödiga risker och tidiga eller sena biverkningar av onödigt aggressiva behandlingar krävs randomiserade studier [som lottar olika behandlingsalternativ] där radikala metoder jämförs med mindre radikala. Sådana jämförelser är etiskt riktiga, eftersom de som inte ges chans till nytta inte heller riskerar onödig skada – och ingen vet i förväg vad jämförelsen kommer att visa”.

BREWIN T IN REES G, RED. *THE FRIENDLY PROFESSIONAL: SELECTED WRITINGS OF THURSTAN BREWIN*. BOGNOR REGIS: EUROCOMMUNICA, 1996.

Än idag påverkas beslut om behandlingsmetoder av rädsla och förhoppningar om att mer borde vara bättre. Detta trots att det saknas bevis för att radikala metoder ger bättre hälsa än mindre ingrepp, och trots att man vet att dessa metoder orsakar stora skador och att behandlingen i sig kan leda till döden. Rädslan och förhoppningarna gör att en del patienter och läkare väljer den vanliga **stympande kirurgin**. Andra väljer **cytostatika** (som många tidigare kallade "cellgifter") i höga doser, en behandling som man vet har plågsamma biverkningar, eller trastuzumab (**Herceptin**), som hos vissa kan ge hjärtproblem (se kapitel 1), även när det skulle räcka med enklare behandlingsmetoder. Hur kan det komma sig?

Stympande kirurgiska ingrepp

Fram till mitten av 1900-talet var operation den vanligaste behandlingen vid bröstcancer. Det byggde på föreställningen att cancer utvecklas långsamt och jämnt, att tumören i bröstet kommer först och att den sedan sprider sig till lokala lymfkörtlar, till exempel i armhålan. Man drog därför slutsatsen att ju snabbare och radikalare man behandlade tumören, desto större var chansen att man kunde stoppa spridningen av cancer. Behandlingen bestod av en **omfattande "lokal" operation**, alltså ett ingrepp i eller nära bröstet. Även om den kallades lokal handlade det ofta om så kallad radikal mastektomi. Det innebär att man förutom bröstet även tar bort stora delar av bröstmuskeln och många **lymfkörtlar** i armhålan.

KLASSISK RADIKAL MASTEKTOMI

*Den metod som kallas radikal mastektomi började användas i slutet av 1800-talet av läkaren **William Halsted**, och ända fram till slutet av 1960-talet var det den vanligaste operationsmetoden vid bröstcancer. Förutom bröstet tog kirurgen bort den stora bröstmuskeln som täcker bröstväggen. Även den lilla bröstmuskeln togs bort så att kirurgen lättare kunde komma åt armhålan för att kunna utrymma lymfkörtlar och fettvävnaden runt dem.*

OMFATTANDE RADIKAL MASTEKTOMI

Eftersom man under 1900-talets första hälft var övertygad om att "mer är bättre" hände det att man på den tiden utförde ännu mer omfattande ingrepp där även kedjor av lymfkörtlar under nyckelbenet samt lymfkörtlar under bröstbenet togs bort. För att komma åt de inre lymfkörtlarna i bröstet fick man ta bort flera revben och dela bröstbenet. Enstaka kirurger nöjde sig

inte med det, utan gick så långt att de amputerade armen på den drabbade sidan och tog bort flera andra körtlar i kroppen (binjurarna, hypofysen, äggstockarna) för att stoppa hormonproduktionen som man antog "eldade på" tumörspridningen.

Om kvinnan överlevde en sådan operation hade hon en för alltid svårt deformerad bröstkorg som var svår att dölja under kläderna. Om operationen utfördes på vänster sida lämnades bara ett tunt hudlager kvar över bröstkorgen som skydd för hjärtat.

ANPASSAT FRÅN LERNER BH, *THE BREAST CANCER WARS: HOPE, FEAR AND THE PURSUIT OF A CURE IN TWENTIETH-CENTURY AMERICA*. NEW YORK; OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2003.

Men några bröstcancerspecialister märkte att de här alltmer deformerande operationerna inte tycktes påverka dödssiffran för bröstcancer. De lanserade därför en ny teori, nämligen att bröstcancer redan från början är en **systemisk** (det vill säga spridd) **sjukdom**, och alltså inte sprids från bröstet via närmaste lymfkörtel. De antog med andra ord att det redan måste finnas cancerceller någon annanstans i kroppen när bröstknölen upptäcks (se nedan). Det skulle i så fall vara skonsammare för kvinnan, och troligen

” **Vissa läkare trodde starkt på den ena eller den andra metoden, och det fanns patienter som krävde en viss operation. Följden blev att det dröjde länge innan man fick fram avgörande vetenskapliga bevis för fördelarna och nackdelarna med den nya metoden jämfört med den gamla.**

lika effektivt som **radikal kirurgi**, att ta bort tumören och en lagom marginal av frisk vävnad runt om, kombinerat med lokal strålbehandling. Även metoden med så kallad systemisk behandling som introducerades vid den här tiden bygger på den nya teorin om hur bröstcancer sprids och innebär att man riktar behandlingen mot uppkomst eller utveckling av cancerceller på andra ställen i kroppen.

förespråka mindre operationer och **bröstbevarande kirurgi**, så kallad **sektorresektion**. Det innebär att man tar bort tumören och en bit vävnad runt omkring. Efter operationen ges ibland strålbehandling och cytostatika.

Men anhängarna av bröstbevarande kirurgi möttes av stort motstånd när de ville jämföra den nya metoden med radikal kirurgi. Vissa läkare trodde starkt på den ena eller den andra metoden, och det fanns patienter som krävde en viss operation. Följden blev att det dröjde länge innan man fick fram avgörande vetenskapliga bevis för fördelarna och nackdelarna med den nya metoden jämfört med den gamla.

Trots de här svårigheterna började till slut de aggressiva operationsmetoderna ifrågasättas: både av kirurger som inte ville fortsätta använda dem när de insåg att fördelarna för patienterna var osäkra och av kvinnor som inte ville utsättas för stympande ingrepp.

I mitten av 1950-talet gick den amerikanske kirurgen **George Crile** i täten för dem som började ifrågasätta inställningen att "mer är bättre". Han var övertygad om att det enda sättet att få läkarna att börja tänka kritiskt var att utmana dem offentligt, så han skrev en artikel som publicerades i den populära tidskriften *Life*.¹ Han tryckte på de rätta knapparna: diskussionen bland läkarna fördes nu öppet i stället för i de akademiska kretsarna.

Bernard Fisher, en annan amerikansk kirurg som arbetade tillsammans med kollegor inom olika specialiteter, utformade ett flertal noggranna experiment för att studera cancers biologiska. Resultaten visade att cancer-celler faktiskt kan transporteras runt i blodomloppet, även innan primärtumören upptäcks. Det var därför ingen mening med att utföra radikala ingrepp om cancer redan fanns på andra ställen i kroppen.

Crile hade använt sin kliniska erfarenhet för att förespråka och använda lokala och mindre radikala behandlingar, men **Fisher** och en allt större grupp forskare samarbetade på ett mer strukturerat sätt. De försökte bevisa och motbevisa fördelarna med radikala ingrepp med hjälp av den mest kända opartiska metoden – randomiserade studier (se rutan nedan och kapitel 6). Genom att utföra den typen av studier tänkte de att läkarna och allmänheten skulle få reda på vilken metod som var bäst. År 1971 förklarade den friskspråkige Fisher att kirurger har ett etiskt och moraliskt ansvar att pröva sina teorier genom att utföra den typen av studier. Uppföljningen av Fishers undersökningar (av Veronesi och andra) tjugo år senare bekräftade att en radikal bröstoperation inte leder till längre överlevnad för kvinnor med små bröstcancertumörer i jämförelse med en bröstbevarande operation följt av **strålbehandling**.²

RANDOMISERING – EN ENKEL FÖRKLARING

” Randomisering – lottning av försöksgrupperna i en undersökning – ska göra försöksgrupperna så lika som möjligt när det gäller både kända och okända egenskaper. Om man ser en skillnad mellan grupper som får olika behandling så ska detta bero på skillnader i behandlingseffekt och inte på olikheter hos patienterna själva.

Randomisering minskar risken för att behandlaren medvetet eller omedvetet ger den ena behandlingen till en viss typ av patient och den andra behandlingen till en annan, eller att en viss typ av patient väljer den ena behandlingsmetoden medan en annan väljer den andra.”

HARRISON J. PRESENTATION TO CONSUMERS' ADVISORY GROUP FOR CLINICAL TRIALS, 1995.

Även forskare i andra länder utförde **randomiserade studier** (se kapitel 6) för att jämföra bröstbevarande operationer med radikal kirurgi, till exempel Hedley Atkins och hans kollegor i Storbritannien i början av 1960-talet och senare Veronesi med kollegor i Italien. Det övergripande intrycket bekräftade Fishers resultat: det fanns inget vetenskapligt stöd för att radikala operationer skulle förlänga livet, inte ens efter tjugo års uppföljning.² Andra randomiserade studier utfördes i Italien, Storbritannien, Sverige och USA, och de testade flera andra behandlingsmetoder mot varandra. Till exempel jämfördes operation med och utan strålbehandling efteråt,

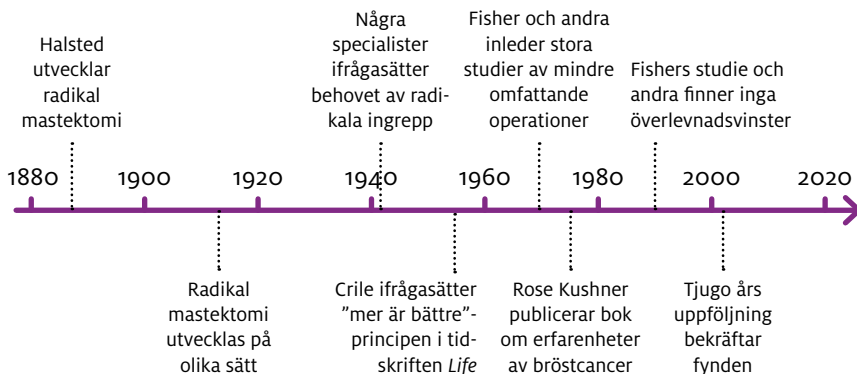
och kortvarig cytostatikabehandling jämfördes med långvarig.

” **På bred front och nästan överallt ifrågasatte nu både patienter och läkare den tidigare överdrivna kirurgin.**”

Resultaten från dessa tidiga behandlingsstudier och från detaljerade **laboratoriestudier** stödde teorin att bröstcancer faktiskt är en **systemisk sjukdom** där cancerceller sprids via blodomloppet innan knölen upptäcks i bröstet.³ Läkare i hela världen började nu bli alltmer övertygade av det växande vetenskapliga stödet för att radikala operationer gör mer skada än nytta. Under de sista decennierna av 1900-talet började även patienternas och allmänhetens attityd att förändras. Arbetet bland patientaktivister som **Rose Kushner** (se kapitel 11), i USA och på andra ställen, banade vägen. Patienter, som nu var bättre informerade, gick på många håll i världen samman i grupper som ifrågasatte synsättet ”mer är bättre” och sjukvårdens auktoritära hållning.

På bred front och nästan överallt ifrågasatte nu både patienter och läkare den tidigare överdrivna kirurgin. Men länge kom det fortfarande rapporter om onödigt omfattande bröstoperationer; i Japan, till exempel, utfördes under 2003 drygt 150 radikala bröstoperationer enligt den gamla metoden.⁴

Figur 3: Synsättet "mer är bättre" inom bröstkirurgi ifrågasätts



Runt 1985 fanns det så många bröstcancerstudier om alla aspekter av sjukdomen att det var svårt att hålla sig tillräckligt uppdaterad om resultaten. **Richard Peto** med kollegor i Oxford sammanställde då fynden från studierna i den första av en hel serie **systematiska översikter** (se kapitel 8) av all information om samtliga kvinnor som hade deltagit i de många undersökningarna.⁵ Numera uppdateras och publiceras systematiska översikter av bröstcancerbehandlingar regelbundet.^{6,7}

Benmärgransplantation vid bröstcancer*

Att man slutade göra radikala operationer betydde inte att principen "mer är bättre" försvann, långt därifrån. Under de sista två decennierna av 1900-talet introducerades en ny behandlingsmetod vid bröstcancer som innebar höga doser cytostatika följt av benmärgransplantation. I en rapport i *New York Times* år 1999 sammanfattades tankarna bakom metoden så här:

* Numera kallad högdosbehandling med stamcellsstöd.

*”Läkaren tar ut lite benmärg eller röda blodkroppar från patienten och ger henne sedan enorma doser av preparat som är giftiga för **benmärgen**. Förhoppningen är att de höga doserna ska slå ut cancern och att den sparade benmärgen, som återförs till kroppen, ska återbildas så pass snabbt att patienten inte hinner dö av en infektion. Man kan också använda donerad benmärg, en metod som länge har ansetts effektiv mot blodcancer, men bara om cancern satt i benmärgen. När man använde ingreppet vid bröstcancer baserades det på ett helt annat, och oprövat, resonemang.”⁸*

Särskilt i USA kom tusentals desperata kvinnor att driva på läkarna och sjukhusen för att få den här mycket kraftfulla behandlingen, trots att 3 av 100 patienter dog av den. Många tusen dollar lades ner på detta, och patienten fick delvis betala ur egen ficka. Somliga fick så småningom tillbaka pengarna

**” Det var en prestige-
fylld och lönsam
verksamhet för amerikanska
läkare, och den erbjöd också
många möjligheter att
publicera sig vetenskapligt.”**

från sina försäkringsbolag som kände sig tvungna att ge efter för pressen, trots att det inte hade funnits något vetenskapligt stöd för att behandlingen var verkningsfull. Många sjukhus och läkare tjänade mycket pengar på verksamheten. År 1988 gick ett

vårdföretag med 128 miljoner dollar i vinst, pengar som i första hand kom från cancerkliniker som erbjöd benmärgstransplantationer. Det var en prestigefylld och lönsam verksamhet för amerikanska läkare, och den erbjöd också många möjligheter att publicera sig vetenskapligt. Patienterna krävde att få behandlingen och eldade på så sätt på marknaden. Konkurrensen mellan de amerikanska sjukhusen var hård, och de annonserade om prisrabatter. På 1990-talet erbjöd till och med amerikanska universitetssjukhus behandlingen för att kunna rekrytera patienter till sina behandlingsstudier. De här högst tvivelaktiga behandlingsprogrammen hade blivit en kassako för cancervården.

Den obegränsade tillgången till en oprövad behandling hade en annan allvarlig bieffekt: det fanns alltför få patienter som kunde delta i studier där den nya behandlingen jämfördes med standardbehandling. Därför tog det långre tid än beräknat att få tillförlitliga svar.

KAMPEN FÖR VETENSKAPLIGT GRUNDADE FAKTA



Forskarna räknade med att det skulle ta ungefär tre år att värva omkring ettusen kvinnor till två undersökningar. I stället tog det sju år [...] Det är inte så konstigt [...] Patienter som ska delta i behandlingsstudier måste skriva under ett samtyckesformulär som beskriver deras dåliga prognos och som slår fast att det inte finns något vetenskapligt stöd för att en benmärgstransplantation är bättre än standardbehandling. För att gå med i studien måste man acceptera den här verklighetsbeskrivningen, vilket kan ta emot. Om patienten däremot får en benmärgstransplantation utan att ingå i en så kallad **randomiserad studie** [...] kan entusiastiska doktorer tala om för henne att en transplantation kan rädda hennes liv. Samtidigt som patienten har rätt att få höra sanningen, är det begripligt att hon inte vänder sig till en läkare som tar ifrån henne hoppet.

FRITT EFTER KOLATA G, EICHENWALD K. HEALTH BUSINESS THRIVES ON UNPROVEN TREATMENT, LEAVING SCIENCE BEHIND. NEW YORK TIMES SPECIAL REPORT, 2 OKTOBER 1999.

Trots svårigheterna att få fram rättvisande fakta under så stora påtryckningar, genomfördes ett antal behandlingsstudier. Andra undersökningar utsattes för kritisk granskning. En systematisk översikt från 2004 av de samlade resultaten av studier som jämfört sedvanlig cytostatikabehandling med **högdoscytostatika** följt av benmärgstransplantation gav inget vetenskapligt stöd för att den senare behandlingen skulle vara generellt bättre vid bröstcancer.^{9,10} Dessutom uppdagades det att den enda studie som hade visat en tydlig fördel med högdosbehandling var behäftad med forskningsfusk, något som kommenterats i tidskriften *The Lancet* 2000;355:942–3.

Mer betyder alltså inte alltid bättre, och detta är ett viktigt budskap. För kvinnor med **metastaserad (spridd) bröstcancer** var förväntningarna höga på exempelvis trastuzumab (se ovan och kapitel 1). Men det är viktigt att bilden blir balanserad: chanserna till längre liv med trastuzumab är begränsade, samtidigt som behandlingen i sig kan medföra risker.^{11,12} Samma typ av balansgång finns i den andra änden av bröstcancerskalan, och kvinnor med **förstadier till cancer** har ofta fått för mycket och onödig behandling. Det gäller exempelvis ett tillstånd som kallas duktal cancer in situ (DCIS), en **icke-invasiv tumörform** som upptäcks vid **mammografiundersökning** (se kapitel 4) och som inte behöver ge kvinnan några

problem alls om den inte behandlas. Samtidigt ifrågasätts alltmer om man rutinmässigt behöver ta bort lymfkörtlar i armhålan, ett ingrepp som kan ge besvärliga komplikationer i form av lymfödem i armen (se kapitel 5) och som inte verkar förbättra överlevnaden.¹³



Viktigt budskap

- ✓ En mer intensiv behandling behöver inte ge några hälsovinster och kan ibland göra mer skada än nytta.

Källhänvisningar

1. Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128–32.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227–32.
3. Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.
4. Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980–2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681–92.
6. Clinical Trial Service Units webbplats: www.ctsu.ox.ac.uk
7. The Cochrane Collaborations webbplats: www.cochrane.org
8. Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 2 October 1999.
9. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
10. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al.* High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
11. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659–72.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673–84.
13. Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606–7.

EFTER OMFATTANDE
TESTNING OCH PROV-
TAGNING KAN VI MED
SÄKERHET FASTSLÅ
ATT DU LIDER AV
TILLTAGANDE
ORO!



Tidigare behöver inte vara bättre

I de tre första kapitlen har vi visat att behandlingar som inte utsatts för tillräcklig vetenskaplig prövning kan göra stor skada. Nu kommer vi att rikta uppmärksamheten mot så kallad **screening**, det vill säga massundersökningar av till synes friska människor för att hitta tidiga tecken på sjukdom. Tanken kan ju låta vettig – det måste väl vara bättre att försöka förebygga att drabbas av en svår sjukdom och hålla sig frisk? Inte nödvändigtvis. Även om screening av några sjukdomar är bra, finns det också en risk att massundersökningar gör skada.

I det här kapitlet ger vi exempel på varför det ofta – men inte alltid – kan vara bra att få en diagnos tidigt. Vi visar att många typer av screening inte gör nytta, eller att nyttan med dem är oklar. Vi diskuterar också hur fördelarna med screening ofta överdrivs, medan riskerna tonas ner eller förbises.

FRÅN PERSON TILL PATIENT



Screening kommer alltid att förvandla vissa människor som testar 'positivt' från personer till patienter, något som inte bör ske utan vidare. När en patient söker hjälp, gör läkaren sitt bästa. Att läkarvetenskapen har brister kan vi inte klandra doktorn för. Situationen är en helt annan när en läkare tar initiativ till screening. Enligt vår uppfattning borde det då krävas klara bevis för att en betydande andel av dem som screenas får ett annat sjukdomsförlopp."

COCHRANE AL, HOLLAND WW. VALIDATION OF SCREENING PROCEDURES. *BRITISH MEDICAL BULLETIN* 1971;27:3–8.

Screening av friska människor får aldrig göras lättvindigt. Det finns viktiga nackdelar att tänka på. Undersökningen i sig är en medicinsk åtgärd, liksom att kalla människor till screening. Många som väljer att tacka nej går omkring med ett gnagande tvivel om det verkligen var "rätt" beslut; det är ju ganska naturligt. Hade man aldrig fått något erbjudande om screening, skulle läget ha varit helt annorlunda.

Screening som syftar till att ge lugnande besked eller leda vidare till behandling bör på sin höjd erbjudas friska människor när det finns vetenskapligt stöd för att undersökningen (a) gör mer nytta än skada, till en rimlig kostnad, och (b) ingår i ett väl utformat och väl genomfört åtgärdsprogram (se vidare avsnittet Syftet med screening och varför det behövs vetenskapligt stöd).¹

Screening är mycket mer än ett enstaka test. Personer som bjuds in till undersökning måste få tillräckligt med opartisk och relevant information för att bestämma om de ska tacka ja eller nej – det vill säga, de måste få veta vad de utsätter sig för (se nedan).²

Så här borde man egentligen se på screening:

Screening = en undersökning plus ett effektivt åtgärdsprogram


Lärdomar av screening för neuroblastom

Erfarenheterna av screening för **neuroblastom**, en sällsynt cancersjukdom som främst drabbar små barn, ger flera viktiga lärdomar. Tumören drabbar nervceller i olika delar av kroppen. Överlevnadschanserna för de drabbade barnen beror på sådant som tumörens läge, hur spridd den är när den påvisas och barnets ålder. Kring 55 procent av de barn som är mellan ett och fyra år när diagnosen ställs lever i ytterligare fem år.³ Det speciella med neuroblastom (och några andra cancersjukdomar) är att sjukdomen ibland försvinner helt utan behandling, något som kallas **spontan remission**.⁴

Neuroblastom var en intressant kandidat för screening av fyra skäl:

1. Barn som får diagnosen före ett års ålder klarar sig bättre än de som får den senare.
2. Barn som har tidiga stadier av sjukdomen klarar sig mycket bättre än barn med långt framskriden sjukdom.
3. Det finns en enkel och billig undersökningsmetod där man tar prov från våta blöjor och mäter ämnen i urinen.
4. Undersökningen upptäcker nio av tio barn med neuroblastom.⁵

Japan var först med att 1985 införa massundersökning av neuroblastom hos spädbarn, vid sex månaders ålder. Detta gjordes trots att det saknades välgjorda studier som visade på någon nytta. Under landets första tre år med screening ställdes diagnosen på 337 barn, varav 97 procent levde 1990 efter att ha fått behandling. Tjugo år senare fanns det fortfarande inget vetenskapligt stöd för att screeningen skulle ha räddat några av barnen till livet. Hur kan det komma sig?

 **De flesta av de 337 barn som fick diagnosen med hjälp av screening skulle sannolikt ha klarat sig bra även utan något screeningprogram.”**

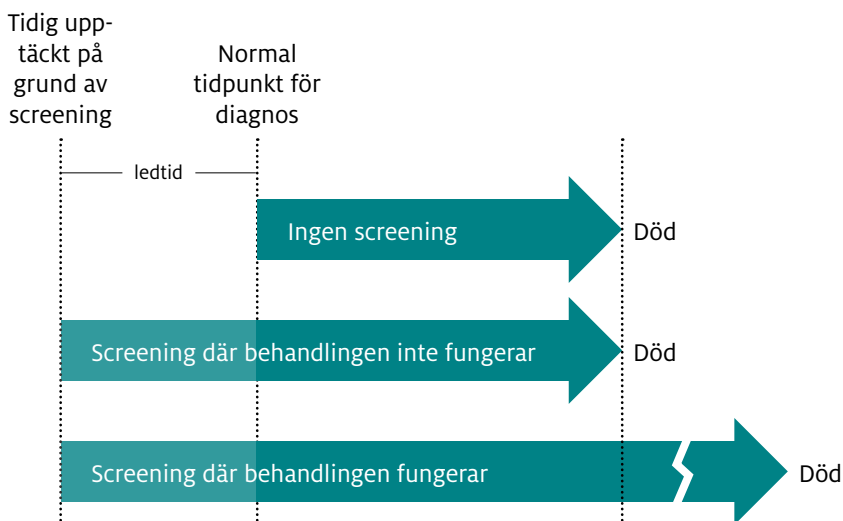
När man granskade faktaunderlaget för att starta och lansera screeningen i Japan fann man allvarliga brister, och en tydlig förklaring. Den imponerande överlevnadssiffran 97 procent beror på den typ av **systematiska fel (bias)** som på fackspråk kallas **långvarighetsfel**. Det innebär att screening oftare påvisar tillstånd som utvecklas under lång tid (i det här fallet långsamt växande tumörer). Däremot är det mindre sannolikt att snabbväxande tumörer upptäcks med screening. Sådana tumörer leder i stället till symptom hos barnet, till exempel buksvullnad, som snabbt upptäcks. De här snabbväxande tumörerna kan vara mycket allvarligare än de som växer långsamt. Prognosen för långsamt växande neuroblastom är oftast god, bland annat för att tumörerna försvinner av sig själva (se ovan).⁶

De flesta av de 337 barn som fick diagnosen med hjälp av screening skulle sannolikt ha klarat sig bra även utan något screeningprogram, och de barn som verkligen hade en allvarlig form av sjukdomen fanns aldrig med bland de fall som upptäcktes. Dessutom påvisade screeningen antagligen en del tumörer som skulle ha försvunnit av sig själva, i vilket fall som helst

– och utan screening skulle man ha sluppit veta om dem. Den överdiagnostik som screeningen ledde till förvandlade barnen till patienter och utsatte dem i onödan för risker med behandling.

Dessutom visade det sig att de lovande små studier som screeningen i Japan byggde på hade beräknat livslängden från det datum då diagnosen ställdes, och inte från barnets födelsedatum. Detta är ett problem, för det är inte säkert att patienter lever längre bara för att sjukdomen upptäcks tidigare: de kanske bara lever längre tid med etiketten "sjuk". För att uttrycka det annorlunda: det kan se ut som om patienten lever längre eftersom "tidtagaruret" för sjukdomen sätts igång tidigare. Detta är ett exempel på en annan typ av vetenskaplig fälla som på engelska kallas "**lead time bias**", ett fel som kan undvikas om man mäter överlevnad från födelsedatum i stället för datum då diagnosen ställs.

Figur 4: Att leva fler år med en sjukdomsstämpel eller att få ett längre liv



När forskarna slutligen fick tillgång till resultat från välgjorda kanadensiska och tyska studier av totalt cirka tre miljoner barn, visade screeningen inga hälsovinster utan tvärtom tydliga skadeverkningar.⁷ Det handlade om omotiverade operationer och cytostatikabehandlingar, båda med risk för svåra biverkningar. Japan upphörde därför med screening för neuroblastom bland spädbarn år 2004.

UTGÅ INTE FRÅN ATT TIDIG UPPTÄCKT ÄR BÄTTRE



Screening för neuroblastom illustrerar hur lätt man kan luras att tro att screening måste vara bra bara för att en sjukdom kan upptäckas tidigt [...] De två studierna visar inte bara att det var meningslöst med screening för neuroblastom, utan att det också ledde till en "överdiagnostik" – upptäckt av tumörer som skulle ha gått tillbaka av sig själva. I båda studierna fick barnen allvarliga komplikationer av behandlingen [...] Förhoppningsvis kan man dra lärdom av detta när man överväger att genomföra andra screeningprogram, till exempel för prostatacancer."

MORRIS JK. SCREENING FOR NEUROBLASTOMA IN CHILDREN. *JOURNAL OF MEDICAL SCREENING* 2002;9:56.

Efter de lovande tidiga studierna hade man på 1980-talet planerat att även småbarn i New South Wales i Australien skulle massundersökas för neuroblastom. De första resultaten visade som sagt att de undersökta barnen levde längre räknat från diagnosdatumet, men ingen hade undersökt deras överlevnad räknat från födelsedatumet. En australisk specialist ingrep och räknade om de japanska resultaten utifrån barnens födelsedatum. Analysen visade ingen skillnad i överlevnad mellan screenade och icke-screenade. Myndigheterna i New South Wales bestämde sig därmed för att inte genomföra screeningprogrammet. På så sätt slapp barnen onödig skada och hälso- och sjukvården onödiga utgifter.



VEM BESLUTAR OM SCREENING I SVERIGE? I Sverige tar

Socialstyrelsen fram rekommendationer om nationella screeningprogram. Men det är upp till varje landsting att bestämma om och när ett screeningprogram ska startas. Att Socialstyrelsen gör rekommendationer för hela landet beror på att man vill skapa förutsättningar för en jämlik vård. Alla som omfattas av ett screeningprogram ska ha samma möjlighet att delta. Dessutom krävs det ett högt deltagande för att ett screeningprogram ska leda till bättre hälsa i befolkningen. Socialstyrelsen skriver att screening, liksom andra åtgärder inom hälso- och sjukvården, ska prioriteras med hänsyn till samhällets begränsade resurser. Det behövs en samlad bedömning av nytta, risker och kostnader. Myndigheten har tagit fram en modell för hur man ska bedöma, föra in och följa upp screeningprogram.

KÄLLA: SOCIALSTYRELSEN, WWW.SOCIALSTYRELSEN.SE/RIKTLINJER/NATIONELLASCREENINGPROGRAM/OMNATIONELLASCREENINGPROGRAM

Att väga för- och nackdelar

Det finns många exempel på värdefulla screeningundersökningar. Den kanske vanligaste "screeningen" för vuxna är den kontroll av riskfaktorer för hjärtsjukdom och stroke som görs en hel del inom till exempel företagshälsovård och primärvård. Det finns gott vetenskapligt stöd för att **högt blodtryck, rökning och höga kolesterolnivåer i blodet** ökar risken för dessa sjukdomar samt att man kan förhindra hjärtinfarkt och stroke genom att hitta riskfaktorerna, så att man kan ge råd till och behandla de människor som har dem.

Screening för fenylketonuri: uppenbara fördelar

Nyfödda testas rutinmässigt för den ärftliga sjukdomen **fenylketonuri (PKU)**. Spädbarn med PKU kan inte bryta ner **fenylalanin**, ett ämne som finns i vanliga födoämnen som mjölk, kött, fisk och ägg. Om sjukdomen inte behandlas, ansamlas fenylalanin i blodet vilket leder till svår och obotlig hjärnskada. PKU-provet innebär att man tar några droppar blod från barnets häl, och låter provet analyseras på ett laboratorium. Om **sticktestet** är positivt och diagnosen kan bekräftas med ytterligare prover, behandlar man med specialkost, och det gör att barnet utvecklas normalt. I samma prov som man undersöker PKU, testar man även om barnet har vissa medfödda hormon- eller enzymsjukdomar som leder till stora problem om de inte behandlas på rätt sätt.

Screening för pulsåderbråck i buken: bedömningen viktig

I den andra änden av åldersskalan kan screening för bråck på **aorta**, stora kroppspulsådern, också vara värdefullt. Aorta går från hjärtat genom bröst-korgen och buken. Hos vissa personer försvagas kroppspulsådern med åldern, och blodådern börjar bukta ut inuti buken – detta kallas **aneurysm**, ett tillstånd som sällan ger några symtom och som är vanligast bland män från 65 år och uppåt. Stora aneurysm kan plötsligt brista och börja läcka utan förvarning, vilket oftast leder till döden.⁸

Eftersom det finns vetenskapligt stöd för att aneurysm kan förekomma hos äldre män kan det användas som utgångspunkt för att starta ett screening-program. I till exempel Storbritannien och i flera landsting i Sverige erbjuds män (men inte kvinnor) **ultraljudsundersökning** när de fyllt 65 år. Om undersökningen visar stora aneurysm får männen råd och behandling, oftast

operation, hos specialist. Män med mindre aneurysm följs över tid med fler ultraljudskontroller, medan de som inte har något aneurysm inte behöver genomgå fler undersökningar. Operationen kan vara omfattande, och om andelen komplikationer är hög innebär det att fler män skadas än får hjälp. Kvaliteten på undersökningen och operationen är helt avgörande för nyttan.

Screening för bröstcancer: väl etablerad men upplägget är fortfarande omtvistat

En amerikansk folkhälsoexpert sa så här 2010: "Ingen screeningundersökning har testats noggrannare än den för bröstcancer. Under de senaste 50 åren har mer än 600 000 kvinnor deltagit i tio **randomiserade studier** (med slumpmässig fördelning av deltagarna), alla med omkring tio års uppföljning. Med tanke på denna enorma forskningsinsats är det ironiskt att mammografi fortfarande är en av de mest omtvistade metoderna inom läkarvetenskapen."⁹

Varför är mammografi så omtvistat? Mammografiundersökningar leder inte bara till tidig diagnos, utan också (i likhet med **prostatacancerscreening**, se nedan) till att man ibland hittar

cancer som annars aldrig skulle ha upptäckts under patientens livstid. Det går inte heller att undvika att mammografiundersökningen i vissa fall ger **falskt alarm**, det vill säga man hittar ingen cancer vid ytterligare undersökningar som till exempel vävnadsprov. Av liknande skäl har man ifrågasatt kampanjer om att alla kvinnor själva ska undersöka bröstet och vara uppmärksamma på förändringar.¹⁰

 **Att behandla somliga 'i onödan' är ofta oundvikligt när man försöker rädda liv."**

I samband med mammografi går det alltså inte på förhand att tala om vem som kommer att räddas till livet och vem som behandlas i onödan – och detta är i och för sig inget unikt för bröstcancer. Nästan allt vården gör innebär att människor behandlas "för säkerhets skull": friska blindtarmar tas bort för att undvika bukhinneinflammation hos patienter med misstänkt blindtarmsinflammation; alla med lunginflammation får antibiotika trots att många skulle ha tillfrisknat utan behandling; patienter med lymfkörtelcancer får upprepade cytostatikakurer trots att många är botade redan efter en eller två kurer. Att behandla somliga "i onödan" är ofta oundvikligt när man försöker rädda liv. När det gäller mammografi

kan man ganska väl uppskatta hur många liv som räddas. Svårigheten har främst varit att uppskatta skadan av att upptäcka och åtgärda vissa misstänkta förändringar på mammografi.

Diskussionen är intressant. Författarna till en systematisk översikt anser att en del studier har överskattat mammografins effekt på dödligheten och att riskerna är betydande.¹¹ Författarna är rädda för att friska kvinnor får cancerbehandlingar i onödan. De påpekar också att en hel del kvinnor kommer att få ett besked som i själva verket är ett **falskt alarm**. Den psykiska pressen kan vara stor innan kvinnan får veta om det är cancer eller inte – men även efteråt. Denna översikt har dock blivit kritiserad för att siffrorna i den bygger på osäkra antaganden.

I detta sammanhang är det också viktigt att komma ihåg att man inte behandlar bröstcancer enbart utifrån resultatet av mammografi. Man gör vävnadsprover eller andra undersökningar innan man påbörjar behandling. Även om för- och nackdelar med mammografiscreening debatteras, rekommenderas undersökningarna av de flesta expertgrupper runt om i världen. I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen allmän screening av kvinnor i åldern 40–74 år. Motiven framgår av rutan nedan.



VARFÖR REKOMMENDERAS KVINNOR MAMMOGRAFI I SVERIGE? Avgörande för rekommendationen är att screening-

programmet sänker dödligheten i bröstcancer med 16–25 procent. En negativ effekt av programmet är dock att det finns en risk för att bröstcancer som inte skulle ha gett symtom diagnostiseras och behandlas i onödan. För ett fåtal personer kan det innebära att delar av eller hela bröstet opereras bort, trots att cancer aldrig skulle ha gett symtom under deras återstående livstid. Men bedömningen är att programmets hälsovinster i form av minskad dödlighet ändå överväger de negativa effekterna som innebär att hela eller delar av bröst opereras bort i onödan.

Den hälsoekonomiska analysen visar att programmet har en måttlig kostnad per effekt, vilket innebär 100 000–500 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

KÄLLA: SOCIALSTYRELSEN, WWW.SOCIALSTYRELSEN.SE/RIKTLINJER/
NATIONELLASCREENINGPROGRAM/BROSTCANCER-SCREENINGMEDMAMMOG

I Storbritannien har debatten om nytta och risker med bröstcancerscreening lett till att man har tillsatt en oberoende utredningsgrupp¹² som gjort en egen genomgång av studierna och uppskattningar av vad resultaten betyder för brittiska kvinnor idag. Bland 10 000 kvinnor i 50-årsåldern som under de närmaste 20 åren regelbundet bjuds in till mammografi, kommer mammografen att leda till att 129 kvinnor får en cancerdiagnos i onödan, medan 43 kvinnor med bröstcancer kommer att räddas till livet. Den här utredningens bedömning av de randomiserade studierna var att fördelarna med mammografi väger tyngre än nackdelarna.

Om rutinmässig screening ska rädda liv på samma sätt som i de kliniska studierna måste deltagandet vara högt, och de grupper som har mest nytta av screeningen måste komma till undersökningen. När ett antal kvinnor uteblir av ekonomiska eller praktiska skäl blir nyttan av massundersökningarna betydligt mindre, eftersom det är just dessa grupper som har mest att vinna på screening. Man kan således ha betydligt mer att förlora än att vinna på att till exempel avgiftsbelägga screening.

Screening för prostatacancer: uppenbara nackdelar och osäker nytta

Prostatacancer, den näst vanligaste cancerformen hos män globalt sett,¹³ kan grovt sett delas in i två typer. En del män har en aggressiv form av sjukdomen med snabb spridning och hög dödlighet. Men många har långsamt växande tumörer som aldrig kommer att medföra några hälsorisker under mannens livstid. I idealfallet skulle screening bara avslöja de allvarliga cancerformerna – i förhoppning om att de kan behandlas – men inte dem som växer långsamt. Behandlingen av all slags prostatacancer innebär risk för besvärande biverkningar i form av **inkontinens** och **impotens**, vilket kan vara ett högt pris att betala om sjukdomen utan behandling inte skulle ha medfört några problem.¹⁴

DILEMMAT MED ATT SÖKA EFTER PROSTATACANCER



Prostatacancer har beskrivits som det främsta exemplet på överdiagnostik. Detta innebär inte att det inte finns män som tack vare en tidig diagnos undgår en för tidig död i prostatacancer. Men [...] vi har få möjligheter att på förhand veta vilka män som kommer att ha nytta av screening och vilka som kommer att behandlas i onödan, ofta med allvarliga negativa följder för livskvaliteten. Det grundläggande problemet

när vi genomför screening och testar för prostatacancer är att vi hittar många fler fall än vi någonsin gjort förut, och även om det låter märkligt så skulle många av de här cancerfallen aldrig ha blivit livshotande. Förr skulle männen aldrig ha vetat om att de hade prostatacancer; de skulle till slut ha dött av någonting annat, med sin prostatacancer i stället för på grund av den. Genom att upptäcka alla dessa långsamt växande prostatumörer ger vi många fler män diagnosen prostatacancer än någonsin förr. Det är detta som är "överdiagnostik". Detta är det stora dilemmat för alla män som överväger att låta sig testas."

CHAPMAN S, BARRATT A, STOCKLER M. *LET SLEEPING DOGS LIE? WHAT MEN SHOULD KNOW BEFORE GETTING TESTED FOR PROSTATE CANCER*. SYDNEY: SYDNEY UNIVERSITY PRESS, 2010: S.25.

De flesta män med prostatacancer har förhöjda nivåer av ett ämne i blodet som kallas **prostata-specifikt antigen (PSA)**. Det finns emellertid inget exakt "normalvärde" som skiljer en man med cancer från en som inte har cancer,¹⁵ och så många som en av fem män med cancer som påverkar hälsan har normala PSA-värden. Och trots namnet är PSA allt annat än "specifikt" – till exempel kan godartade **prostatumörer**, infektioner och till och med vissa icke receptbelagda smärtlindrande mediciner ge förhöjda PSA-värden. Om man bara ser till detta har mätning av PSA-värdet uppenbara begränsningar som screeningmetod.

Ofta har läkare, patientgrupper och företag som säljer testen tryckt på för att införa allmän **PSA-screening**, vilket också har skett i många länder. Påtryckningarna för PSA-screening har varit särskilt intensiva i USA, där uppskattningsvis 30 miljoner män testas varje år eftersom man anser att det är förnuftigt att göra det. Vilket vetenskapligt stöd finns det då för att tidigt upptäckt av prostatacancer med PSA-screening ger hälsovinster, och vad vet man om negativa effekter av testet?

MANNEN SOM UPPTÄCKTE PSA FÖRKLARAR

” Testets popularitet har fått katastrofala följder för folkhälsan till enorma kostnader. Det är något som jag är smärtsamt medveten om, eftersom det var jag som upptäckte PSA 1970. [...]

I USA lägger man ner enorma summor på screening för prostatacancer. Den årliga notan för PSA-testen uppgår till minst tre miljarder dollar, och en stor del av detta ersätts av det offentligt finansierade sjukförsäkrings-systemet Medicare och av det så kallade Veterans Administration under det amerikanska departementet för krigsveteraner.

Prostatacancer får mycket publicitet, men fundera lite på siffrorna: risken för amerikanska män att få diagnosen prostatacancer är 16 procent, men risken för att de ska dö av sjukdomen är bara 3 procent. Det beror på att de flesta prostatatumörer växer långsamt. Med andra ord: det är mer sannolikt att män som lyckas bli gamla dör med prostatacancer än av den. [...] Jag har nu i många år försökt förklara att PSA inte påvisar cancer, och, vilket är ännu viktigare, PSA-testet skiljer inte mellan de båda typerna av prostatacancer – den man dör av och den man inte dör av.”

ABLIN RJ. THE GREAT PROSTATE MISTAKE. NEW YORK TIMES, 10 MARS 2010.

Det kommer alltmer tillförlitlig vetenskaplig dokumentation om fördelarna och nackdelarna med PSA. År 2010 gjordes en systematisk granskning av resultaten från alla relevanta studier. Utvärderingen visade att PSA-screening visserligen ökade sannolikheten för att få diagnosen prostatacancer (vilket var förväntat), men dödligheten i sjukdomen och dödligheten oavsett orsak påverkades inte markant.¹⁶

Är trenden alltså att man börjar ifrågasätta PSA-testningen? **Richard Ablin**, mannen som upptäckte PSA, har länge hävdad att man borde göra det. År 2010 skrev han, utifrån amerikanska förhållanden: "Jag kunde aldrig drömma om att min upptäckt för fyrtio år sedan skulle leda till en sådan vinststyrd folkhälsokatastrof. Läkarvetenskapen måste inse fakta och stoppa felaktig användning av PSA-testning. Det skulle innebära besparingar på flera miljarder dollar och innebära att män slapp onödiga och skadliga behandlingar." Åtminstone borde alla män få information om PSA-testets begränsningar och eventuella negativa konsekvenser innan de gör testet. En grupp specialister har sagt följande: "[Män] borde få veta att testet inte kan säga om de har livshotande cancer, men att det kan leda till en mängd undersökningar och behandlingar som de kanske lika gärna kunde ha sluppit."¹⁷

Frågan är kontroversiell – man måste väga en begränsad överlevnadsvinst hos en del män mot en betydande risk för besvärande biverkningar hos betydligt fler. I Sverige avråder Socialstyrelsen från allmän screening med PSA-prov. Skälen framgår av faktarutan på nästa sida.



VARFÖR REKOMMENDERAS INTE PSA-SCREENING AV MÄN I SVERIGE?

I Sverige har PSA-screening av män mellan 50 och 70 år diskuterats. Idag anger Socialstyrelsen att hälso- och sjukvården inte bör erbjuda screening för prostatacancer med test av prostataspecifikt antigen (PSA). Så här motiverar Socialstyrelsen rekommendationen:

”Avgörande för rekommendationen är att de negativa effekterna, i form av diagnostik och behandling av prostatacancer som egentligen inte skulle behöva behandlas, är så omfattande vid screening med PSA-test. Screeningprogrammet skulle kunna minska dödligheten i prostatacancer med 1 till 4 dödsfall per 1 000 män efter 10–15 år. Samtidigt skulle cirka 40–50 fler fall av prostatacancer diagnostiseras per 1 000 män, jämfört med om det inte hade förekommit någon screening.

De flesta som behandlas för prostatacancer får försämrad sexuell funktion, dessutom är urinläckage och ändtarmsbesvär tämligen vanliga bieffekter. Socialstyrelsen bedömer att de negativa effekterna i form av överdiagnostik och överbehandling väger tyngre på befolkningsnivå, än de positiva i form av minskad dödlighet och sjuklighet i prostatacancer. Därför har inte Socialstyrelsen gjort någon hälsoekonomisk bedömning av programmet.”

KÄLLA: SOCIALSTYRELSEN, WWW.SOCIALSTYRELSEN.SE/RIKTLINJER/NATIONELLASCREENINGPROGRAM/PROSTATA-CANCER-SCREENINGMEDPSA

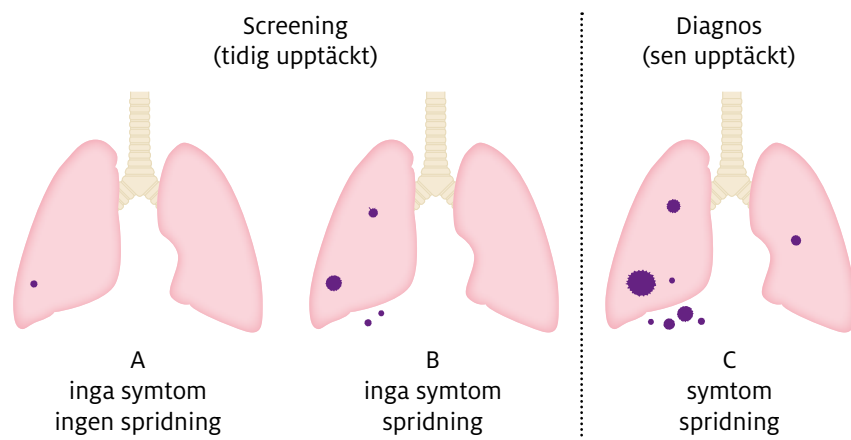
Screening för lungcancer: tidigt, men inte tillräckligt tidigt?

Screening kan leda till att sjukdomar upptäcks tidigare, men inte alltid så tidigt att det har någon betydelse (se figur 5).

Vissa cancerformer, till exempel lungcancer, kan spridas i kroppen innan patienten får symtom och innan några undersökningar kan påvisa förekomsten av cancer. De försök som gjorts för att upptäcka lungcancer med hjälp av röntgen kan illustrera det här problemet (se stadium B i figur 5). Flera stora studier av storrökare på 1970-talet visade att även om sjukdomen upptäcktes tidigare fanns det inget vetenskapligt stöd för att det ledde till minskad dödlighet i sjukdomen. De lungcancerfall som upptäck-

tes på röntgen hade redan spridits utanför lungorna. Dessa patienter levde alltså längre med sin cancerdiagnos, och de fick behandling tidigare, men det påverkade inte deras förväntade totala livslängd.

Figur 5: Tillväxt och spridning av lungcancer hos storrökare




I en senare stor randomiserad studie som omfattade 53 000 nuvarande och tidigare storrökare jämfördes röntgenscreening av lungor och bröst-korg och screening med en speciell typ av **datortomografi (DT)** som kallas **spiral-DT**. Båda grupperna genomgick tre årliga screeningomgångar. Spiral-DT gav diagnosen lungcancer på ett ännu tidigare stadium än röntgenbilder, och för en liten andel av patienterna var detta tillräckligt tidigt (stadium A i figur 5) för att behandlingen skulle göra nytta (354 dödsfall på grund av lungcancer i spiral-DT-gruppen jämfört med 442 i röntgen-gruppen). Men detta fördelaktiga resultat uppnåddes på bekostnad av att många människor felaktigt fick diagnosen lungcancer. Slutresultatet blev så här: av 1 000 storrökare som hade genomgått tre årliga röntgenundersökningar eller spiral-DT-undersökningar och åtta års uppföljning var det tre personer färre som dog på grund av lungcancer. Men det var ändå 15 som dog av lungcancer trots tidig upptäckt, och 250 fick falskt alarm som krävde ytterligare uppföljning. I Sverige tar Socialstyrelsen upp frågan till ny granskning under 2015, för att se om kunskapsläget har förändrats.

Gentester: ibland nyttiga, ofta tvivelaktiga

För inte så länge sedan användes **gentester** i stort sett bara för att söka efter sällsynta avvikelser i en enda gen, till exempel vid muskelsjukdomen **Duchennes muskeldystrofi**, som uppträder i barndomen, eller vid **Huntingtons sjukdom**, en sjukdom i nervsystemet som utvecklas gradvis och som oftast drabbar medelålders personer. Med gentester kan man påvisa de här sjukdomarna. Man kan även testa friska personer som har en **familjehistorik** som kan tyda på att de löper större risk att utveckla sjukdomen, och även ge råd till dem som planerar att skaffa barn.

Men de flesta sjukdomar kan inte spåras till en enda defekt **gen**. Benägenheten att utveckla en sjukdom har oftast att göra med hur varianter av flera gener påverkar varandra och hur de samverkar med faktorer i miljön. Det

 **Allt man behöver göra är att skicka in ett salivprov till ett företag som säljer DNA-analyser. De tar betalt och skickar sedan din profil till dig.”**

är bara när det finns en viss kombination av riskfaktorer i **arvsmassan** och **miljön** som sjukdomen bryter ut.¹⁸

Trots att det oftast är mycket svårt att hänföra sjukdom till en viss genuppsättning, påstår medier och företag, som i

många länder marknadsför gentest direkt mot allmänheten, att det är både enkelt och bra att låta göra en genetisk profil. Allt man behöver göra är att skicka in ett salivprov till ett företag som säljer DNA-analyser. De tar betalt och skickar sedan din profil till dig. Men provsvaret kommer knappast att hjälpa vare sig dig eller din läkare att på något rimligt sätt förutsäga risken att du blir sjuk, än mindre vad som eventuellt skulle kunna göras. Sådana här ”gör-det-själv”-metoder uppfyller definitivt inte kriterierna för meningsfull screening (se nedan). Däremot kan resultatet skapa oro och trassla till beslut, men följderna kan också bli mer långtgående, till exempel för andra familjemedlemmar. Som en australisk journalist har uttryckt det: ”För alla som är bekymrade över den smygande **medikaliseringen** av tillvaron kommer marknaden för gentester definitivt att bryta ny mark, där till synes harmlös teknik bidrar till att förvandla en frisk människa till en rädd patient vars hela identitet omdefinieras av ett antal arvsanlag för sjukdom och tidig död.”¹⁹

GENERNA ÄR INTE DEN ENDA LEDTRÅDEN



Att agera utifrån kännedom om en enda eller några få genvarianter är som att satsa alla pengar på en enda pokerhand när man bara har sett ett enda kort. Du vet inte vilka andra kort dina arvsanlag har gett dig och inte heller vilken inverkan miljön har. Dessutom handlar det inte bara om fem kort utan om 20 000 gener och tusentals miljöfaktorer. Effekten av en gen kan upphävas av konsekvenserna av livsstil, familjebakgrund och förekomsten av andra, skyddande gener. Många människor bär på defekta gener utan att dessa någonsin leder till sjukdom.”

SENSE ABOUT SCIENCE. MAKING SENSE OF TESTING: A GUIDE TO WHY SCANS AND OTHER HEALTH TESTS FOR WELL PEOPLE AREN'T ALWAYS A GOOD IDEA. LONDON: SENSE ABOUT SCIENCE 2008, S. 7. TILLGÄNGLIG FRÅN: WWW.SENSEABOUTSCIENCE.ORG

Syftet med screening och varför det behövs vetenskapligt stöd

De exempel vi redan har sett visar att man inte ska ha så bråttom med att sätta igång omfattande **massundersökningar**. I stället är det värt att stanna upp ett ögonblick, fundera på hur screeningprogrammen är utformade och påminna sig om syftet. De som kallas till sådana undersökningar har inte några symtom på det tillstånd som avses, eller har inte lagt märke till dem, och har inte sökt läkare för detta. Meningen med att massundersöka vissa individer eller grupper i befolkningen är att minska risken att människor ska bli sjuka eller dö i förtid genom att hitta de personer som skulle kunna ha nytta av tidig behandling.^{1,20} Syftet är inte enbart att få tidigare vetskap om att man har en sjukdom – diagnosen i sig behöver ju inte vara till nytta och den kan till och med göra skada.

De viktigaste kriterierna för att avgöra om en screeningundersökning är till nytta beskrevs i en rapport från **WHO** år 1968.²¹ Dessa kriterier har senare omarbetats för att passa dagens hälso- och sjukvårdssystem. Alla som kallas till screening måste få tillräckligt med balanserad information om den undersökning som erbjuds. Det gäller dels de tänkbara riskerna med testet, vilka följderna kan bli och vad testet inte kan visa, dels vilken nytta undersökningen kan göra – så att det är möjligt att fatta ett väl underbyggt beslut.

Man kan sammanfatta de viktigaste punkterna så här: Screening ska bara införas om

- den sjukdom som undersökningen gäller har betydelse för **folkhälsan**, till exempel för att tillståndet är allvarligt och/eller påverkar många människor
- sjukdomen har ett tidigt stadium som går att upptäcka
- det finns en effektiv och acceptabel behandling, vars effekt sannolikt påverkas av upptäckt via screening
- det finns en tillförlitlig undersökningsmetod som är acceptabel för dem som undersöks
- screeningprogrammet håller hög kvalitet och är värt pengarna i det sammanhang där det ska införas
- den information som ges till dem som inbjuds är opartisk, vetenskapligt välunderbyggd och tydlig med både risker (till exempel för **överbehandling**) och tänkbar nytta
- inbjudan (kallelsen) till screening inte är tvingande, det vill säga den upplyser om att det går bra att tacka nej
- risken för fysisk eller psykisk skada hos dem som erbjuds screening är mindre än den nytta som de kan ha av den
- det finns goda möjligheter och resurser att diagnostisera och behandla avvikande fynd vid undersökningen.

Detta understryker budskapet i början av kapitlet: beslut om att införa screening måste alltid vara vetenskapligt välunderbyggda. Det ska finnas ett bra faktaunderlag för såväl nytta som risker med undersökningen.

Finns det någon som är normal?

Datortomografi av hela kroppen

I en del länder genomför privata vårdmottagningar helkroppsundersökningar med datortomografi (DT) av huvud, nacke, bröst, buk och bäcken. De erbjuds direkt till allmänheten, vanligen utan att patientens ordinarie allmänläkare konsulteras. Helkroppsundersökningarna marknadsförs ofta som ett sätt att ligga ett steg före en eventuell sjukdom utifrån antagandet att ett "normalt" resultat på undersökningen är lugnande. Undersökningarna är inte bara dyra – det saknas också vetenskapligt stöd för att det

medför hälsovinster att undersöka personer utan symtom eller tecken på sjukdom.

Dessutom utsätts individen för en avsevärd stråldos, ungefär 400 gånger så hög som vid en vanlig bröstströntgen. Det är så pass mycket att brittiska strålskyddskommittén **COMARE** (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) 2007 utfärdade en stark rekommendation om att "tjänsteföretag" som erbjuder helkroppss-DT till personer som saknar sjukdomssymtom ska upphöra med detta.

År 2010 tillkännagav den brittiska regeringen att man tänkte införa strängare regler för helkroppssundersökningar med DT. Även **FDA**, den amerikanska motsvarigheten till Läkemedelsverket, har informerat allmänheten om att den typen av undersökningar inte medför någon bevisad nytta, och ger följande kommentar: "Många människor förstår inte att en helkroppssundersökning med DT inte nödvändigtvis är lugnande som de hoppas eller ger information som kan användas för att förebygga sjukdom. En avvikelse, till exempel, behöver inte vara allvarlig och ett normalt fynd kan vara felaktigt."^{22,23,24}

SCREENINGCIRKUSEN

En nyligen pensionerad professor i neurologi hade länge intresserat sig för hur man kan förebygga stroke. År 2009 fick han veta att hans grannar hade fått en broschyr med inbjudan till en screening för stroke och andra komplikationer vid hjärt-kärlsjukdom. Broschyren kom från ett privat företag som erbjöd allmänheten ett antal undersökningar som (till en kostnad av 152 pund [cirka 1 650 kronor]) skulle genomföras i en närliggande kyrklokal. Professorn blev nyfiken, inte minst för att broschyren innehöll en del felaktig information, och bestämde sig för att gå dit själv.



Först var det en undersökning med ultraljud för att söka efter bräck på stora kroppspulsådern. Undersökningen utfördes av en kvinna som inte ville diskutera vad som kunde hända om man hittade ett bräck. Sen var det blodtryck i ben och arm 'för problem med min blodcirkulation' [...] följt av en extra bonus som inte hade med kärlsystemet att göra: undersökning av bentätheten i vristen för att se om jag hade osteoporos [benskörhet]. Sedan följde [...] elektrokardiografi (EKG) för att hitta 'problem med hjärtats två förmak' [...] och därefter ultraljudsundersökning av

halspulsådern för att se om det fanns någon 'förkalkning på gång'. När jag frågade vilka följder något sådant kunde få, sa de att det kunde bildas blodproppar som skulle kunna leda till stroke. När jag insisterade på att få veta vilken behandling jag skulle kunna få sa de någonting vagt om blodförtunnande medel, men ingenting om operation, inte förrän jag frågade direkt om det också var en möjlighet, och det var det ju. 'Kan det medföra några risker?' frågade jag oskyldigt. Svaret var att det krävdes en fullständig genomgång av testresultaten för att kunna avgöra det och att jag skulle beställa tid hos min allmänläkare för att diskutera eventuella avvikelser i provsvaren.

Allt detta skedde i en öppen lokal utan avskärmningar (bortsett från undersökningen för pulsåderbråck). Det tycktes inte finnas någon läkare i närheten och personalen var ovillig eller ointresserad av att berätta om följderna av falska alarm eller missade fall, betydelsen av avvikande fynd eller nytta och risker med behandling.

Detta var screening i rent vinstsyfte, varken mer eller mindre. Resultatet skulle landa i mitt knä 21 arbetsdagar senare, och det skulle bli min allmänläkares uppgift att klara ut de känslomässiga och fysiska följderna av eventuella avvikande fynd, sanna eller falska, trots att det inte var hon som hade beställt undersökningarna [...] Hela den här screeningcirkusen väcker säkert oro hos känsliga personer, samtidigt som man missar att informera om och ta ansvar för följderna av de avvikelser man upptäcker."

WARLOW C. THE NEW RELIGION: SCREENING AT YOUR PARISH CHURCH. *BMJ* 2009;338:B1940.

Att kryssa rätt

Det är aldrig lätt att kryssa mellan å ena sidan överdrivet sökande efter sjukdom, och å andra sidan risken att missa tillstånd där tidig upptäckt spelar roll. Ställningstaganden till screeningprogram väcker ofta debatt. Hälso- och sjukvårdssystemen måste hushålla med sina resurser om deras tjänster ska komma hela befolkningen till del. Därför blir utgångspunkten att massundersökningar måste bygga på fast vetenskaplig grund, och nyttan med screeningprogram måste omprövas när kunskapen ökar och omständigheterna förändras. En viktig fråga är om screening bör erbjudas hela segment av befolkningen eller främst dem som löper stor risk för sjukdom.



Viktiga budskap

- ✓ Tidig diagnos behöver inte leda till bättre hälsa; ibland blir det tvärtom.
- ✓ Screening bör bara införas om det finns tillräckliga belägg för att det gör nytta.
- ✓ Att inte starta ett screeningprogram är ibland det bästa alternativet.
- ✓ Personer som erbjuds screening måste få saklig information om både för- och nackdelar.
- ✓ När nya screeningprogram föreslås överdriver man ofta nyttan medan riskerna tonas ner eller förbises.
- ✓ Mycket hänger på att både nyttan och riskerna med screening förmedlas på ett bra sätt.

Källhänvisningar

1. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, reviderat nytryck, 2009.
2. Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. www.senseaboutscience.org.uk
3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al*. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al* (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph. <http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood>
4. Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, *et al*. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177–85.
5. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
6. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, reviderat nytryck, 2009, pp 89–92.
7. Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004. p77.
8. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
9. Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276–8.
10. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (Ej förändrad uppdatering, Issue 3, July 2008.)
11. Gøtzsche PC, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD001877.
12. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;October 30.
13. Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>
14. Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010. <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>
15. Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al*. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.

16. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
17. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
18. National Cancer Institute. Lung cancer trial results show mortality benefit with low-dose CT. Pressrelease, 11 April 2010.
www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/NLSTresultsRelease
19. Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
20. Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807–9.
21. Adapted from Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
22. COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press-release, 19 December 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm
23. Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243
24. Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know. www.fda.gov/radiation-emittingProducts



Att hantera ovisshet om behandlingseffekter

Det här kapitlet handlar om att det nästan alltid finns en osäkerhet om effekter, både när det gäller nya och etablerade behandlingar. Till exempel är det nog få som ifrågasätter att personer som drabbats av hjärtinfarkt brukar ges syrgas. Men i själva verket saknas det vetenskapligt stöd för att det gör nytta – tvärtom finns det en del som tyder på att det skulle kunna vara skadligt. Den här osäkerhetsfaktorn har aldrig undersökts på allvar¹, och det finns många andra exempel på omstridda **behandlingseffekter**.

Dramatiska behandlingseffekter: sällsynta och lätta att upptäcka

Vetenskapliga bevis är sällan så entydiga att de hundraprocentigt säkert visar att en behandling är verkningsfull.² I sällsynta fall händer det dock, och då beror detta ofta på att effekten är dramatisk och omedelbar. Ta till exempel den **hjärtrytmrubbning** som kallas **kammarflimmer** då hjärtats kammare slår oregelbundet och ineffektivt. Tillståndet är livshotande och kan leda till döden inom några minuter. För att återställa normal hjärtrytm ger man hjärtat en elektrisk strömstöt från en hjärtstartare (**defibrillator**), som är kopplad till bröstkorgen med elektroder. Om man lyckas är effekten omedelbar.

Andra behandlingar som ger dramatiska effekter (se även kapitel 6) är tömning av varbölder för att minska smärta, blodtransfusion vid chock efter stora blödningar samt behandling med insulin vid diabetes typ 1. Fram till 1920-talet innebar diabetes ett förkortat liv med stort lidande, och patienterna tynade bort på grund av höga blodsockernivåer som inte gick att kontrollera. De första resultaten från djurstudier ledde snabbt till att patienter började behandlas med **insulin**, och framgången var enorm. På den tiden uppfattades insulinet nästan som en mirakelmetod. Ett annat exempel från samma tid var när man gav rå lever – som senare visade sig vara en källa till vitamin B12 – till patienter med **perniciös anemi** (svår blodbrist). Det är en typ av blodbrist som gradvis minskar antalet röda blodkroppar till katastrofalt låga nivåer, vilket gör patienten likblek och helt orkeslös. På den tiden var tillståndet livshotande. När patienterna fick leverextrakt märkte man att de återhämtade sig snabbt, och numera behandlas den typen av blodbrist rutinmässigt med vitamin B12.

Det finns andra exempel från början av 2000-talet med liknande, uppenbara resultat.

Laserbehandling av eldsmärken

Röda födelsemärken som kallas **eldsmärken** eller **portvinsmärken** är tecken på permanenta **kärllmissbildningar** i huden. De förekommer ofta i ansiktet och försvinner inte med tiden utan mörknar ofta när barnet växer. Somliga tycker att det stör utseendet. Under årens lopp har många typer av behandlingar prövats, bland annat **frysning**, operation och röntgenstrålning, men utan goda resultat och med många negativa sidoeffekter. Numera får man mycket bra resultat med **laserbehandling**. De flesta typer av eldsmärken kan blekna redan efter en behandling, och den skada på omkringliggande hud som orsakas av värmen från lasern läker av sig själv.^{2,3}

Imatinib (Glivec) vid kronisk myeloisk leukemi

Imponerande resultat ses också hos patienter som behandlas med **imatinib** mot en viss typ av **kronisk myeloisk leukemi (KML)**, en form av **blodcancer** som utvecklas långsamt.^{4,5}

Innan imatinib började användas i slutet av 1990-talet fungerade den vanliga behandlingen (**standardbehandlingen**) dåligt vid denna typ av

leukemi. Patienter som inte hade svarat på standardbehandlingen var de första som fick pröva det nya läkemedlet, och de klarade sig mycket bättre. Imatinib stabiliserar sjukdomen och verkar öka överlevnaden betydligt, samtidigt som biverkningarna för det mesta är milda. Läkemedlet anses numera vara förstahandsval.

”Blåsningen”

Enkla metoder kan också vara mycket verkningsfulla. Mindre barn stoppar ofta in små föremål i näsan, till exempel leksaker eller pärlor av plast, men eftersom de har svårt att blåsa ut genom näsan fastnar dessa ofta. ”Blåsning-**en**” eller ”**föräldrakys**sen” är en enkel och mycket bra teknik för att få ut föremålet och innebär att den vuxna håller för den fria näsborren och samtidigt blåser in i barnets mun.^{2,6}

En ny behandling för smultronmärken

Behandlingar som har dramatiska effekter upptäcks ibland av en slump. Ta till exempel **hemangiom**, **smultronmärken**, som i likhet med eldsmärken orsakas av kärlmissbildningar, eller kärlnystan, under huden. Hemangiom förekommer oftast på huden, vanligtvis på huvudet och i nacken, men de kan också uppträda i inre organ, till exempel levern. De kallas smultronmärken eller jordgubbsmärken för att de är klarröda och upphöjda, och de brukar inte synas vid födseln utan framträder i allmänhet efter någon vecka. Märkena brukar växa snabbt under de första tre månaderna, sedan avtar tillväxten. Oftast har de försvunnit när barnet är fem år, och kvar finns ett svagt rosa märke eller lite lös hud.


 **Behandlingar som har dramatiska effekter upptäcks ibland av en slump.”**

Men det finns hemangiom som måste behandlas. De sitter till exempel illa till – över ett öga eller som en propp i näsan – eller blir såriga, vilket innebär risk för infektion. Hos patienter med mycket stora hemangiom kan det till och med uppstå problem med hjärtmuskelsjukdom på grund av att hjärtat måste pumpa så stora mängder blod genom blodkärlen i kärlnystanet.

Fram till nyligen var **kortisonpreparat** det främsta alternativet vid val av medicinsk behandling av svåra hemangiom. Men 2008 fick några läkare

av en slump dramatiska resultat med en annan behandling. De gav ett kortisonpreparat till ett spädbarn med ett enormt hemangiom som täckte nästan hela ansiktet och höger öga. Trots behandlingen drabbades barnet av hjärtmuskelsjukdom. De gav då barnet **propranolol**, en vanlig behandling vid denna hjärtsjukdom. Till deras stora förvåning började hemangiomet krympa under det första dygnet, och inom en vecka hade det krympt så pass mycket att barnet kunde öppna ena ögonlocket. Efter sex månaders behandling var hemangiomet borta. Under året som följde gav läkarna propranolol till tolv barn med liknande framgång. De imponerande resultaten har upprepats av andra läkare i små grupper av barn, och det pågår nu kontrollerade studier med propranolol på ett större antal barn.^{7,8}

MÅNGA SMÅ FRAMSTEG SKAPAR INGA RUBRIKER

 Forskningen i sig är inget förstasidesstoff utan passar egentligen bäst på reportagesidorna: de framsteg som görs är sällan plötsliga, epokgörande genombrott. Vetenskapen avancerar långsamt med mönster och teorier som växer fram bit för bit, med stöd av en mängd resultat från ett antal olika discipliner på många olika förklaringsnivåer. Trots detta är medierna fixerade vid ”nya genombrott”.

GOLDACRE B. *BAD SCIENCE*. LONDON: FOURTH ESTATE, 2008, S. 219.

Måttlig behandlingseffekt är vanligare och svårare att påvisa

De flesta behandlingsmetoder ger inte så stora och snabba effekter, utan kräver noggranna studier för att bedömas. En del behandlingar kan ha en drastisk effekt men bara i vissa sammanhang.

Även om man vet att smärtan minskar högst avsevärt av att en **konstgjord höftled** sätts in, är det inte lika tydligt vilken typ av höftprotes som är bäst – skillnaderna mellan dem är inte alltid så dramatiska. Men frågan är viktig; vissa kanske slits ut fortare, till exempel.

Också när det gäller laserbehandling av eldsmärken (se ovan) finns det mycket att lära. Även om laser fortfarande betraktas som det bästa alternativet mot eldsmärken, försöker forskare ta reda på varför vissa märken

mörknar igen efter ett antal år och om olika slags laser, eventuellt i kombination med nedkylning av huden, har olika effekt.^{9,10}

Ett annat exempel är **acetylsalicylsyra** som ökar överlevnaden betydligt hos personer som drabbats av en **hjärtinfarkt**, förutsatt att de får läkemedlet direkt när diagnosen ställs. Nyttan av att ta acetylsalicylsyra för att *förebygga* hjärtinfarkt och stroke beror på om patienten har en underliggande **hjärt-kärlsjukdom** eller inte. Skyddet mot hjärtinfarkt, stroke och död i hjärt-kärlsjukdom måste vägas mot risken för blödningar, särskilt efter stroke orsakad av **blödning i hjärnan**, och **magblödningar**. Hos patienter som redan har en konstaterad hjärt-kärlsjukdom väger läkemedlets positiva effekter klart tyngre än risken för blödningar. Men för friska personer är det inte självklart att blödningsrisken uppvägs av fördelarna med acetylsalicylsyra (se kapitel 7).¹¹

ATT HANTERA OVISSHET: EN FRÅGA OM LIV OCH DÖD



*Att bortse från ovisshet när det gäller behandlingseffekter kan leda till mycket onödigt lidande och död. Om man vid lanseringen av **diazepam** och **fenytoin** som medel mot **krampfanfall** vid **havandeskapsförgiftning (preeklampsi)** hade jämfört dessa medel med magnesiumsulfat, ett preparat som hade använts i årtionden, skulle hundratusentals kvinnor ha sluppit ta skada. Ett annat exempel är behandling med **kortisonpreparat** vid **traumatisk hjärnskada**; om effekterna hade utvärderats innan metoden fick bred spridning skulle tiotusentals onödiga dödsfall ha kunnat undvikas. Detta är bara två av många exempel för att illustrera att läkare har ett yrkesmässigt ansvar för att hantera **osäkerhet** om behandlingseffekter.*

CHALMERS I. ADDRESSING UNCERTAINTIES ABOUT THE EFFECTS OF TREATMENTS OFFERED TO NHS PATIENTS: WHOSE RESPONSIBILITY? *JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE* 2007; 100: 440.

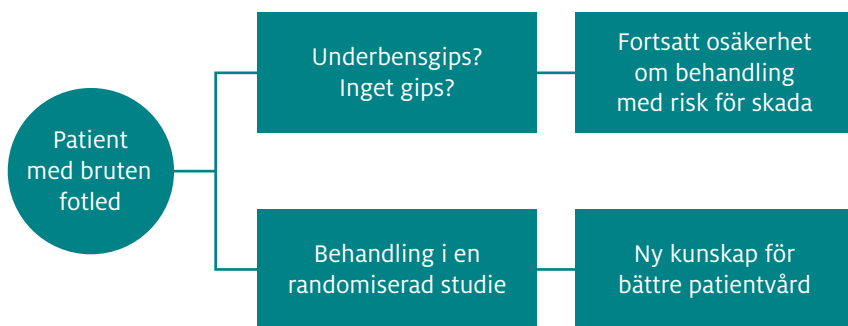
När läkarna inte är överens

Det råder betydande osäkerhet om verkningsgraden av olika behandlingar vid många sjukdomar och hälsoproblem. Vilken behandling är bäst för vilka patienter? Detta hindrar inte en del läkare från att ha tvärsäkra åsikter om behandlingsmetoder, trots att deras kollegor tycker helt annorlunda. Läkare kan ordinera helt olika behandlingar för ett och samma tillstånd.

På 1990-talet var en av författarna till den här boken, Iain Chalmers, på semester i USA när han bröt fotleden. En ortopedkirurg spjälade benet och sa att när svullnaden hade gått ner skulle underbenet gipsas i sex veckor. När Iain kom hem ett par dagar senare sökte han vård på sjukhuset hemma i Storbritannien och fick träffa en ortopedkirurg som genast avfärdade rådet. Enligt den läkaren skulle det vara helt fel att gipsa benet. Eftersom frågan verkade vara öppen, frågade Iain om han kunde få delta i en kontrollerad jämförelse för att ta reda på vilken behandling som var bäst. Läkaren svarade att kontrollerade studier var till för människor som var osäkra på om de hade rätt eller fel, och själv var han säker på att han hade rätt.

Hur kan två professionella bedömningar gå så åt helt olika håll, och hur ska en patient kunna förhålla sig till detta? Båda ortopederna var säkra på att just de visste vilket tillvägagångssätt som var det rätta. Men deras vitt skilda åsikter blottade en förvirring om bästa sättet att behandla ett vanligt benbrott. Fanns det vetenskapliga bevis för bästa behandlingen? Kände ingen av dem i så fall till bevisen? Eller var det så att det faktiskt saknades vetenskaplig kunskap om vilken behandling som var den bästa (se figur 6)?

Figur 6: Vad bör läkaren göra?



Kanske var det så att de båda ortopederna lade olika vikt vid målsättningen med behandlingen: amerikanen kanske var mer inriktad på smärtlindring eftersom han rekommenderade gips, medan britten tänkte mer på risken för att musklerna skulle försvagas, eftersom det är vad som händer när ett ben eller en arm hålls stilla på det sättet. Om det var så, hur kom det sig då att ingen av ortopederna frågade Iain, patienten, vad som var viktigt för honom?

Exemplet väcker flera frågor. Fanns det till exempel tillförlitliga vetenskapliga studier som jämförde de två olika metoder som rekommenderades? Om så var fallet, visar studierna hur olika behandlingseffekter påverkas (till exempel smärta och muskelförtvining), något som kunde ha betydelse för Iain och andra patienter som kanske har andra behov? Hur gör vi om det saknas belegg som kan ge de svar som vi skulle behöva? Idag, tjugo år senare, råder det fortfarande osäkerhet om hur det här vanliga tillståndet ska behandlas.¹²

DET ÄR PROFESSIONELLT ATT BERÄTTA OM OVISSHET



*Ett av de främsta tecknen på **professionalism** [...] är förmågan att uppmärksamma och hantera ovisshet inom läkarvetenskapen.*

Varje dag ställs läkare och annan vårdpersonal inför medicinsk osäkerhet om hur sjukdomar uppkommer och utvecklas, om diagnoser och behandlingsmetoder. Men de oklarheter som finns på alla dessa områden inom medicinen erkänns sällan öppet, och det finns läkare som ogärna medger att de känner sig osäkra, särskilt inför patienterna. Ovissheten är en viktig drivkraft för medicinsk forskning som syftar till att förbättra människors hälsa, vilket är centralt i MRC:s [det brittiska vetenskapsrådets] arbete. I framtiden kommer det att bli ännu viktigare att läkarna tar till sig samlade forskningsresultat som är relevanta för deras verksamhet, så att de ser vilka frågor som återstår och vilken typ av forskning som redan pågår eller som skulle behövas för att besvara dem. Morgondagens professionalism kommer att innebära ett fokus på forskning som är till nytta för patienterna. En del läkare kommer att forska själva, men alla bör uppmuntras att bidra till forskningen, att i lämpliga fall engagera sina patienter i forskningsplaner och att tillämpa forskningsresultaten i sin praktik.”

MEDICAL RESEARCH COUNCIL RESPONSE TO ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS CONSULTATION ON MEDICAL PROFESSIONALISM, 2005.

Koffein vid andningssvårigheter hos för tidigt födda barn

När behandlingen av ett visst sjukdomstillstånd varierar kraftigt inom vården kan det vara ett tydligt tecken på att läkarvetenskapen inte vet säkert vilken effekt insatserna har. Om en rutin väl har hunnit bli etablerad, kan det ta mycket lång tid innan den utsätts för vetenskaplig prövning. Behandling med koffein av för tidigt födda (**prematura**) barn är ett talande exempel. De här barnen har ofta svårt att andas normalt och får **korta andningsuppehåll**, ett tillstånd som kallas **apné** och som drabbar de flesta barn

födda före graviditetsvecka 34. I slutet av 1970-talet upptäckte man att koffein minskade risken för apné, och ett antal barnläkare började använda det som behandling.

Men koffeinets effekt var omstridd. Vägjorda studier visade visserligen att koffeinbehandling minskade risken för apné, men många barnläkare ansåg att fallen inte var tillräckligt allvarliga för att försvara användningen av koffein, och några var oroliga för riskerna med att behandla så små barn. Därför blev det så att en del barn fick behandlingen, andra inte. Inte förrän trettio år efter att behandlingen hade införts inleddes en omfattande internationell studie för att utvärdera hur det verkligen låg till. Då visade det sig att denna enkla behandling inte bara gjorde det lättare för barnen att andas, utan även, vilket var ännu viktigare, förbättrade överlevnaden och minskade risken för **cerebral pares (CP)** eller försenad utveckling. Om man hade tagit den medicinska osäkerheten på allvar när behandlingen introducerades skulle färre spädbarn ha fått funktionsnedsättningar.^{13,14}

LÄKARE OM ATT GISSA VID ORDINATION AV BEHANDLING

I ett fiktivt samtal mellan två läkare fäller en allmänläkare följande kommentar:

” Oerhört mycket av det vi gör är rena **gissningar** och jag tror att ingen av oss känner sig tillfreds med det. Det enda sättet att ta reda på om något fungerar är att göra en ordentlig studie, men hindren är jättestora. Så vad gör vi? Vi prövar det vi tror på. Många gånger fungerar det säkert utmärkt, med klinisk erfarenhet och allt sådant. Andra gånger kan det precis lika gärna bli fel, men eftersom det vi gör inte kallas forskning är det ingen som kontrollerar oss och ingen som lär sig något.”

EFTER: PETIT-ZEMAN S. DOCTOR, WHAT'S WRONG? MAKING THE NHS HUMAN AGAIN. LONDON: ROUTLEDGE, 2005, SS.79–80.

Antibiotika vid tidigt värkarbete

Behandlingsmetoder som antas vara verkningsfulla och samtidigt harmlösa kan i vägjorda studier visa sig vara varken det ena eller det andra. Läkarna har goda föresatser när de ordinerar behandlingarna, särskilt när det kan betyda hopp i en desperat situation. Ett exempel på detta var antagandet att tysta, så kallade **subkliniska, infektioner** kan sätta igång värkarbetet hos gravida kvinnor och leda till för tidig förlösning. I hopp om att kunna förhindra detta skrev läkare ut **antibiotika** till en del gravida

kvinnor. Ingen anade att det kunde medföra allvarliga problem. Vissa kvinnor verkar själva ha uttryckt önskemål om att få antibiotika, med inställningen ”vi prövar det här, det kan i alla fall inte skada”.

När man till slut genomförde en kontrollerad prövning på gravida kvinnor utan tecken på infektion, blev resultatet nedslående. Först och främst såg man inga egentliga fördelar. Dessutom visade en sjuårsuppföljning av studien att barnen till kvinnor som hade fått antibiotika oftare hade fått **cerebral pares (CP)** och svårigheter med tal, syn och gång än barnen i jämförelsegrupperna. Man hade inte haft en aning om de här riskerna under de årtionden som antibiotika hade skrivits ut till kvinnor utan att det fanns vetenskapligt stöd för behandlingen. Dessutom gick det sämre för personer som fått den dåligt studerade metoden i ordinarie vård än för dem som fått samma behandling inom ramen för en studie. Det här är ett vanligt fenomen. Med andra ord: det var mer riskfyllt att få läkemedlen när man inte deltog i en välgjord studie.^{15,16,17}

Bröstcancer

Behandling av **bröstcancer** (se kapitel 3) är ytterligare ett exempel på medicinsk osäkerhet, och användningen av **kirurgi, strålbehandling** och **cytostatika** varierar. Det är fortfarande oklart vilken behandling som är bäst för bröstcancer i tidiga stadier eller för så kallade pseudotumörer i bröstet. Detsamma gäller frågan om huruvida lymfknutor ska tas bort från armhålan och i så fall hur många.¹⁸ Som om detta inte räckte finns det en rad andra avgörande frågor som ännu inte har undersökts tillräckligt, till exempel hur man lindrar den svåra trötthet som drabbar många, eller hur man bäst behandlar plågsamma och funktionshindrande lymfödem i armen efter operation och strålbehandling i armhålan.

Att hantera ovisshet om behandlingseffekter

Hur ska vi göra? Läkare som behandlar patienter med en viss metod måste kunna stödja sig på den bästa och mest aktuella evidensen, byggd på samlade erfarenheter och systematiska översikter av alla tillförlitliga studier som gjorts. Om det fortfarande råder osäkerhet om metoden, måste läkaren vara beredda att ta upp detta med patienten och förklara varför.

De kan sedan diskutera behandlingsalternativen tillsammans utifrån vad patienten önskar. I sådana samtal kan det komma upp fler oklarheter som måste klargöras och hanteras. Men man måste få en gemensam bild av osäkerheten för att behandlingen ska kunna bli bättre och säkrare. Man måste se kunskapsluckorna innan man kan täppa till dem, och därför ska osäkerhet inte ses som ett nederlag.

Ett konstruktivt sätt att hantera osäkerhet förmedlas också i vissa riktlinjer för hälso- och sjukvården. Till exempel uppmanas läkarna att, för att bibehålla och utveckla sin kompetens, "bidra till att skingra osäkerhet om behandlingseffekter".¹⁹ En förutsättning är att både patienter och läkare samverkar för bättre forskning (se kapitel 11).

Behandling inom ramen för en välgjord studie

Vad gör man då när det råder betydande osäkerhet om effekterna av nya eller gamla behandlingsmetoder, som aldrig har utvärderats ordentligt? Läkaren måste berätta om osäkerheten. Om otillräckligt utvärderade behandlingar erbjuds, så bör det ske inom ramen för vetenskapliga studier som kan visa behandlingens effekter, både önskade och oönskade.

En forskare i medicinsk etik uttrycker det så här:

"Om vi inte är säkra på de verkliga förtjänsterna med [olika] behandlingar, kan vi inte heller vara säkra på fördelarna med att använda en viss behandling för en enskild patient. Därför förefaller det irrationellt och oetiskt att insistera på den ena eller den andra behandlingsmetoden innan det finns en relevant prövning. Svaret på frågan om vad som är den bästa behandlingen för en viss patient är därför: 'Forskningsstudien.' Detta är behandlingen. Är det att experimentera? Ja. Med det menar vi bara att valet görs under osäkra förutsättningar och att vi samlar in data. Spelar det någon roll att valet av behandling sker 'slumpmässigt'? Logiskt sett, nej. Finns det egentligen något bättre sätt att välja i ett osäkert läge?"²⁰

KAN PATIENTER HANTERA OVISSHET?

” Så var står vi då när det gäller att hantera osäkra behandlingseffekter? [...] Trots att det är allmänt vedertaget att patienten är en medaktör i medicinsk forskning och sin egen vård, är en del läkare ängsliga för att ta upp en komplex fråga som ovisshet om behandlingsmetoder. Somliga är helt enkelt rädda för att framkalla ångest hos patienten, utan tvekan en genuin oro men likafullt förmyndaraktig. Andra försöker försvara sitt agerande utifrån en avvägning mellan två etiska argument: 'Min skyldighet att berätta sanningen innebär att jag även måste berätta om ovisshet' kontra 'Jag är skyldig att skona patienten från känslomässiga påfrestningar'. Är patienter beredda att leva med ovisshet? Det måste vi ta reda på. Människor tål kanske mer än vad läkare tror.”

EVANS I. MORE NEARLY CERTAIN. JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE 2005;98:195-6.

Att erbjuda behandling inom ramen för välgjorda studier kan ha stor betydelse för behandlingsresultaten. Historien om **barnleukemi** är ett dramatiskt exempel. Ända in på 1960-talet dog så gott som alla barn med leukemi kort efter att diagnosen ställts. Idag överlever ungefär 85 av 100 barn. Detta beror på att många av barnen med **leukemi** har deltagit i studier där den gängse behandlingen har jämförts med en ny variant.²¹ Deltagande i sådana studier har därför lett till att man hela tiden fått fram ännu bättre behandlingsalternativ för barn med cancer.

Om det inte finns någon lämplig studie bör man åtminstone använda standardiserade mallar för att registrera resultat av nya och oprövade behandlingar, till exempel checklistor med bland annat de laboratorietester och andra undersökningar som görs för att ställa diagnos och följa upp behandlingsresultatet. Upplägget kan också registreras i en databas, och det gäller även kliniska prövningar (se kapitel 8). På så sätt kan resultaten bidra till den samlade kunskapen och vara till nytta både för de patienter som får den nya behandlingen och för alla andra. Enorma belopp har redan investerats i IT-system för hälso- och sjukvården. Dessa bör kunna användas för att bearbeta information, till nytta för patienterna och allmänheten (se även kapitel 11).²²

Om man ska kunna åtgärda osäkerhet om behandlingseffekter på ett effektivare sätt måste det ske förändringar. Vi kommer att ta upp detta längre fram i boken, med särskild betoning på behovet av ökad patientmedverkan

(se kapitlen 11 och 12). Men det finns en fråga som vi redan har berört och som vi vill understryka här. När man vet för lite om effekterna av en viss behandling, kan man förbättra kunskapen genom att erbjuda behandlingen inom ramen för en regelrätt studie, tills man vet mer om nyttan och eventuella risker. Men de system som reglerar forskningen kan i själva verket bli ett hinder för sådana **säkerhetsåtgärder** (se kapitel 9).

För mer än trettio år sedan undrade en irriterad brittisk barnläkare varför han behövde tillstånd för att ge ett nytt, godkänt läkemedel till hälften av

” Om man ska kunna åtgärda osäkerhet om behandlingseffekter på ett effektivare sätt måste det ske förändringar.”

sina patienter (det vill säga för att i en vetenskaplig studie undersöka behandlingens effekter genom att ge hälften av patienterna den nya behandlingen och hälften standardbehandlingen), medan det inte behövdes något tillstånd alls för att förskriva

samma nya läkemedel till alla.²³ Sådan inkonsekvens förekommer och hindrar behandlare från att ta reda på mer om effekten av sina behandlingsinsatser. Resultatet kan bli att vårdpersonal hindras från att samla kunskap utifrån erfarenheter från patientbehandling. Den amerikanske sociologen **Charles Bosk** sa en gång att ”allt går bra så länge vi lovar att inte lära av våra erfarenheter”.

Det krävs skicklighet och ett visst mått av ödmjukhet hos läkaren för att kunna uttrycka osäkerhet. Många känner sig besvärade när de försöker förklara för potentiella deltagare i en studie att ingen vet vilken behandling som är bäst. Men det har skett en förändring i allmänhetens inställning till

” Det krävs skicklighet och ett visst mått av ödmjukhet hos läkaren för att kunna uttrycka osäkerhet.”

läkarkåren, och människor tolererar allt mindre arrogans hos en läkare. De läkare som utbildas idag ska inte låtsas vara allvetande utan måste stå för att patienterna behöver medverka i forskning som

kan minska osäkerheten om bästa behandling (se kapitlen 11 och 12).

Det främsta hindret för många läkare och patienter är okunnighet om vad som kännetecknar en välgjord behandlingsstudie, ett tema som vi kommer att gå in på härnäst (se kapitel 6).



Viktiga budskap

- ✓ Det är sällsynt med dramatiska behandlingseffekter.
- ✓ Det är mycket vanligt med ovisshet i fråga om behandlingseffekter.
- ✓ Det är vanligt att skillnaderna mellan olika behandlingars effekter är små, och det är viktigt att sådana skillnader påvisas på ett tillförlitligt sätt.
- ✓ Om ingen vet svaret på en viktig fråga om behandlingens effekt, måste åtgärder vidtas för att besvara frågan.
- ✓ Mycket mer kan göras för att hjälpa patienter att bidra till att besvara viktiga frågor om behandlingseffekter.

Källhänvisningar

1. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349–51.
3. Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24–28.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031–7.
5. Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
6. Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al.* The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420–2.
7. Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068–9.
8. Léauté-Labrèze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649–51.
9. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al.* Re-darkening of port-wine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235–40.
10. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372–4.
11. Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att
12. Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
13. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893–902.
14. Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5.
www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf
15. Kenyon S, Pike, K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310–18.

16. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319–27.
17. Erythromycin (kommentar) i: *Neonatal Formulary* 5.
www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf
18. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al.* Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–75.
19. General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p13.
20. Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
21. Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al.* Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392–9.
22. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org
23. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39–52.



Rättvisande behandlings- studier

Alla vet inte vad som kännetecknar en tillförlitlig behandlingsstudie, men egentligen är det inte särskilt komplicerat. Faktum är att vår vardagliga, intuitiva syn på världen till stor del bygger på samma grundprinciper. Trots detta tas ämnet sällan upp i skolundervisningen, och när det sker framställs det hela ofta på ett komplicerat sätt. Därför är det inte konstigt att somliga ryggar inför ämnet och tror att det är alldeles för svårt för dem. Vi tror att du snart kommer att märka att du faktiskt redan känner till de viktigaste principerna för tillförlitlighet och utan vidare inser varför de är så viktiga. Läsare som vill fördjupa sig i ämnet hittar ytterligare material på **The James Lind Library** (www.jameslindlibrary.org).

Varför behövs rättvisande behandlingsstudier?

Kroppens egen läkande förmåga

Många hälsoproblem förvärras utan behandling, och en del blir värre trots behandling. Men ibland går krämporna över av sig själva; man kan säga att de är självläkande. En forskare som deltog i en undersökning av en ny behandling mot förkylning skämtade så här: "Om man intensivbehandlar en förkylning går den över på sju dagar, och om man låter den vara tar det en vecka."¹ Ett mer cyniskt talesätt är: "Det är kroppen som läker, men läkaren som tar betalt." Dessutom kan det ju vara så att en behandling faktiskt förvärrar situationen.

En hel del sjukdomstillstånd blir bättre även utan behandling. Det är därför som man måste ta hänsyn till sjukdomens ”naturliga” förlopp, det så kallade **naturalförloppet**, när man utför behandlingsstudier. Alla har ju haft halsont, magkramp eller något hudutslag som har gått över av sig självt utan någon speciell behandling. Men om man ändå *hade* fått behandling skulle man förmodligen ha trott att det var behandlingen som fick symtomen att försvinna. Kunskap om en sjukdoms naturliga förlopp, och sannolikheten för att den ska gå över av sig själv (**spontan remission**), kan förhindra onödig behandling och övertro på oprövade metoder.

När det gäller symtom som kommer och går är det extra svårt att avgöra vilken effekt olika behandlingar har. Patienter med **artrit** (ledinflammation) till exempel, söker oftast hjälp när sjukdomen tillfälligt blossar upp (ett skov). Oavsett om den behandling som ges är skolmedicinsk eller **komplementär**, verksam eller inte verksam, brukar smärtan så småningom lindras, helt enkelt för att skovet går över. Men det är förstås lätt hänt att läkare och patienter kopplar förbättringen till behandlingen, även om den inte hade något alls med saken att göra.

VAD VAR DET SOM BOTADE?

” [...] det påstås sant och bevisat att dykare och många andra kan bota dykarsjuka genom att inta **Tobak** och att ingen någonsin har tagit skada av detta. Detta påstående vittnar främst om ett stort missförstånd och därefter om en monstruös absurditet: [...] när en sjuk människa är som allra sjukast och i den stunden tar Tobak, och sjukdomen sedan går tillbaka på ett naturligt sätt så att personen återfår hälsan, skulle det då vara sanningen att det var Tobaken som stod bakom miraklet.”

JAMES STUART, KING OF GREAT BRITAIN, FRANCE AND IRELAND. A COUNTERBLASTE TO TOBACCO. I: THE WORKES OF THE MOST HIGH AND MIGHTIE PRINCE, JAMES. PUBLICERAD AV JAMES, BISKOP I WINTON OCH DOMPROST I HIS MAJESTIES CHAPPEL ROYALL. LONDON: TRYCKT AV ROBERT BARKER OCH JOHN BILL, BOKTRYCKARE FÖR THE KINGS MOST EXCELLENT MAJESTIE, 1616: SS. 214–222.

De positiva effekterna av optimism och önsketänkande

Idag vet vi mer om de psykologiska förklaringarna till att människor vill tro att det är behandlingen som gör att de mår bättre. Vi har alla en benägenhet att anta att om en händelse följer efter en annan, så är det den första som orsakar den andra. Vi ser gärna mönster även där de inte finns. Det kan gälla så vitt skilda områden som aktiekurser, sportprestationer

och när vi singlar slant. Vi har också en benägenhet att se det vi förväntar oss att se, det vill säga vi försöker få våra förutfattade meningar bekräftade. Det kan kallas **konfirmeringsfel**. Allt vi ser som stöder vår uppfattning stärker alltså vår övertygelse om att vi har rätt. Samtidigt finns risken att vi inte tar in, eller inte accepterar, information som motsäger vår uppfattning utan struntar i den, ofta omedvetet.

De flesta patienter och läkare hoppas förstås att behandlingen ska hjälpa. Vi kan dra slutsatsen att någonting fungerar helt enkelt för att det stämmer med vad vi tycker *borde* fungera. Sådant som motsäger vår uppfattning frågar vi inte efter eller bortser från. Samma psykologiska mekanismer förklarar att den som tror att behandling ska hjälpa mycket väl kan uppleva symtomlindring även om behandlingen faktiskt saknar aktiva substanser ("sockerpiller", så man förr, kallas numera **placebo**). Man kan känna sig bättre efter att ha fått placebotabletter, injektioner med vatten, behandlingar med elektriska apparater som inte var påkopplade och kirurgiska låtsasingrepp där ingenting gjorts förutom ett litet snitt i huden och några små stygn.

Ta till exempel den undersökning som jämförde olika dieter för att gå ner i vikt. Forskarna rekryterade deltagare bland tittare som följde ett populärt teveprogram och som ville banta, och satte dem på sex olika dieter. Deltagarnas genomsnittliga kroppsvikt visade sig minska i alla sex grupperna, trots att en av dieterna, "**morotsdieten**", inte alls var en metod för viktminskning. Den hade bara tagits med som ett slags måttstock på den del av viktnedgången som berodde på andra, samtidiga förändringar av livsstilen som inte hade med själva dieterna att göra.²

Döm aldrig hunden efter håren

Räcker det inte att tro på behandlingen? Varför måste man göra sig besvär med, och kosta på, forskning för att försöka bedöma effekterna mer systematiskt och ta reda på om och i så fall *hur väl* behandlingen har fungerat? Det finns minst två skäl. Det första är att behandlingar som inte fungerar kan tränga undan behandlingar som faktiskt fungerar. Det andra är att många (eller nästan alla) behandlingar kan ge biverkningar, vissa kortsiktiga, andra långsiktiga, och somliga fortfarande oupptäckta. Patienterna ska slippa onödigt lidande. Det är därför viktigt att ta reda på vilka behand-

lingsmetoder som inte gör någon nytta eller som faktiskt riskerar att göra mer skada än nytta. Forskningen kan också ge viktig kunskap om behandlingarnas verkningsmekanismer så att man kan utveckla ännu bättre och säkrare metoder.

Forskning om behandlingseffekter behövs överallt, men särskilt i samhällen som strävar efter att fördela vårdens resurser rättvist via offentligt finansierad hälso- och sjukvård. Där måste man hela tiden avgöra vilka behandlingsmetoder som ger mest valuta för pengarna och gör mest nytta. Om några patienter får behandling som inte har visats hjälpa kan det innebära att andra aldrig får tillgång till åtgärder som bevisligen kunde göra

”**Varför måste man göra sig besvär med, och kosta på, forskning för att försöka bedöma effekterna mer systematiskt och ta reda på om och i så fall hur väl behandlingen har fungerat?”**

nytta. Vårdens resurser är begränsade.

Det betyder inte att det är oviktigt vad patienter och vårdpersonal tänker och tror om behandlingseffekter.

Tvärtom är just detta

ofta utgångspunkten för forskning om nya behandlingar som bedöms vara lovande. Att följa upp sådana personliga intryck med systematiska studier kan avslöja både nytta och skada av en behandling. Ett exempel är kvinnan som hade fått läkemedlet **dietylstilboestrol** (DES) under sin graviditet tjugo år tidigare och som var den första som misstänkte att det kunde ha orsakat hennes dotters sällsynta **vaginalcancer** (se kapitel 2, DES). Och när en patient beskrev att han fått oväntade biverkningar av ett nytt läkemedel mot högt blodtryck kunde varken han eller hans läkare föreställa sig att detta skulle leda fram till ett av de hittills bäst säljande läkemedlen någonsin – **sildenafil (Viagra)** som används för behandling av erektionsproblem.

Man får alltså inte förringa individens upplevelse av en behandlings effekt – men det räcker sällan för att kunna dra riktiga slutsatser om effekten, än mindre för att rekommendera behandling till andra.

Vad är då en rättvisande studie?

De flesta människor vet att man inte kan tro på allt som medierna lyfter fram om nya medicinska framsteg. Tråkigt nog måste man tänka sig för även när det gäller forskningsresultat som publiceras i till synes välrenommerade vetenskapliga tidskrifter. Vilseledande och överdrivna påståenden är vardagsmat, och det är viktigt att kunna avgöra vad som är tillförlitligt.

Det finns två risker med att okritiskt lita på rapporter om behandlingseffekter. Dels riskerar man att felaktigt döma ut bra behandlingsmetoder som överksamma eller till och med farliga. Dels kan man inbilla sig att behandlingar gör nytta när de i själva verket är ineffektiva eller till och med skadliga.

En behandlingsstudie är välgjord när den har lagts upp för att göra rättvisande jämförelser. Den ska

1. jämföra äpplen med andra äpplen (och inte med päron) och därmed minska risken för missvisande resultat (på grund av så kallade **selektionsfel**)
2. räkna med slumpens inverkan
3. utvärdera alla forskningsdata som är relevanta och tillförlitliga.

Det här kapitlet och de två följande tar upp dessa tre grundläggande egenskaper hos bra studier.

Jämförbart eller inte?

Jämförelser är avgörande

Rättvisande **jämförelser** är kärnan i vetenskapliga prövningar. Att reflektera över skillnader mellan olika behandlingar är ofta naturligt för både läkare och patienter. En viss behandlingsmetod kanske verkar ge ett annat resultat än de andra. Under medicinhistoriens gång har jämförelserna ibland gjorts mer systematiskt. Redan på 800-talet jämförde den persiske läkaren Abu Bakr Muhammad ibn Zakariyya al-Razi hur det gick för patienter med tidiga symtom (prodromalsymtom) på **hjärnhinneinflammation (meningit)** när de behandlades med eller utan åderlåtning. Kunde behand-

lingen hjälpa? Även om kraven på bevis har ökat betydligt sedan dess, hade al-Razi klart för sig att man bör göra jämförelser för att utvärdera behandlingar.³

Det vanliga är att man jämför grupper av patienter som behandlas med olika metoder. För att behandlingsmetoderna ska jämföras på ett korrekt sätt måste man se till att utgångsläget i alla försöksgrupper är lika, alltså att det enda som skiljer grupperna åt är själva behandlingen. Detta insåg man ganska tidigt. Innan skeppsläkaren James Lind inledde sin klassiska jämförelse av sex olika metoder mot **skörbjugg** ombord på HMS Salisbury, till exempel, gjorde han följande:

1. valde noga ut patienter som var i samma stadium av den livshotande sjukdomen
2. såg till att patienterna fick samma baskost
3. inkvarterade patienterna under liknande förhållanden (se kapitel 1).

Lind förstod nämligen att det inte bara var själva behandlingen som påverkade chansen att tillfriskna.

En *missvisande, snedvriden* jämförelse hade varit att ge en av dåtidens huskurer mot skörbjugg – exempelvis **svavelsyra**, som på den tiden rekommenderades av Londons läkarsällskap, Royal College of Physicians of London – till sjömän som var mindre sjuka och som befann sig i ett tidigare sjukdomsstadium när studien började, och en annan behandling – till exempel **citrusfrukter**, som en del av besättningen föredrog – till dem som redan var döende. Detta skulle ju ha gett intrycket att svavelsyra var en bättre behandling, när den i själva verket var betydligt sämre. Sådana felaktiga resultat kan man få i en studie om inte alla omständigheter som kan påverka utfallet är desamma i de grupper som jämförs.

Behandlingar med dramatiska effekter

Det händer ibland att patienter reagerar så oväntat på en behandling, på ett sätt som avviker så tydligt från sjukdomens naturliga förlopp, att man kan sluta sig till behandlingseffekten utan att göra några särskilda studier (se kapitel 5).⁴ När en människas lunga har punkterats (så kallad lungkollaps eller **pneumothorax**), och man genom en nål suger ut den instängda luften, blir förbättringen så tydlig att det inte råder någon tvekan om nyttan av behandlingen. Andra exempel på dramatisk effekt är **morfin** vid smärta,

insulin vid **diabeteskoma** och **konstgjorda leder** vid **artrossmärta**.

Även biverkningar kan vara dramatiska. Ibland framkallar läkemedel svåra, till och med dödliga, allergiska reaktioner. Ett annat exempel är de svåra missbildningar av armar och ben som **talidomid** (såldes under namnet **Neurosedyn** i Sverige) orsakade (se kapitel 1).

Men det är sällsynt att behandlingseffekter är så dramatiska. Varken positiva eller negativa effekter brukar vara så kraftfulla. Behandlingar brukar ha en mer måttlig effekt, som ändå kan vara av stort värde – även om man måste granska insatserna närmare för att upptäcka den. Det behövs till exempel noggranna forskningsstudier för att kunna avgöra vilka morfindoser som är effektiva och säkra, eller för att bedöma om konstgjort insulin är bättre än insulin från djur. Detsamma gäller frågan om huruvida en ny typ av höftprotes som är tjugo gånger dyrare än det billigaste alternativet är värd sitt pris ur patientens synvinkel. Regeln är att man måste vidta särskilda åtgärder för att undvika snedvridna jämförelser och de felaktiga beslut som kan bli följden.

Behandlingar med måttliga men viktiga effekter

► ***Att jämföra en grupp patienter som får en viss behandling idag med en liknande grupp som fått någon annan behandling tidigare***

Forskare jämför ibland en aktuell försöksgrupp, som får en ny behandlingsmetod, med tidigare likartade försöksgrupper som har fått annan slags behandling. Den typen av jämförelser med tidigare patientgrupper kan ge tillförlitliga svar när behandlingseffekterna är dramatiska – som när en ny behandling börjar rädda livet på patienter med en sjukdom som tidigare alltid lett till döden. I situationer där skillnaden mellan behandlingarna är mindre dramatisk, kan jämförelser med sådana ”**historiska kontrollgrupper**” bli missvisande. Även om forskarna använder metoder för statistisk korrigering och analys för att försäkra sig om att förhållandena då och nu är likvärdiga, gäller analyserna ett begränsat antal egenskaper hos patienterna. Det gör att man aldrig kan vara helt säker på att jämförelserna är rättvisande.

Problemet blir tydligt när en och samma behandling har getts till liknande patientgrupper vid olika tidpunkter. Så gjorde till exempel en forskare som analyserade 19 par studier från olika perioder av patienter med spridd lung-

cancer. Forskaren undersökte dödstalen bland samma typ av patienter som hade fått exakt samma behandling. Eftersom behandlingen var oförändrad borde dödligheten ha varit ungefär densamma. Men skillnaden visade sig vara avsevärd: dödligheten under ett år varierade mellan som lägst 24 procent och som högst 46 procent.⁵ Skillnaden kunde absolut inte bero på att behandlingen hade ändrats – för den var precis likadan – eller på att man hade undersökt en annan kategori av patienter – för det hade man inte. I stället berodde nog de varierande dödstalen på okända skillnader mellan patienterna eller på att behandlingen ändå hade ändrats på något sätt som inte hade registrerats (bättre omvårdnad eller infektionskontroll, till exempel). Det handlade om faktorer som man inte kände till.

► **Att jämföra till synes liknande grupper av patienter som fått olika behandling vid samma tidpunkt**

En metod som ibland används för att ställa behandlingar mot varandra är att jämföra till synes liknande grupper av patienter som fått olika behandling ungefär samtidigt. Men även detta kan vara vilseledande. Trots att tidpunkten är ungefär densamma, uppstår samma slags problem som med så kallade historiska kontrollgrupper. Vi vet ju inte om patientgrupperna som jämförs var tillräckligt lika innan de fick sina olika behandlingar – med andra ord, om grupperna verkligen är jämförbara. På samma sätt som med historiska kontrollgrupper kan forskarna med hjälp av **statistiska analyser** och metoder för korrigerering försöka utjämna alla oavsiktliga skillnader mellan grupperna, men det kräver ju att allt som kan påverka utfallet har registrerats och tas med i beräkningen. Detta är sällsynt, så den här typen av studier bör alltid tolkas med stor försiktighet.

Ett bra exempel är **hormonbehandling** (HRT). I en undersökning jämfördes kvinnor som hade valt att använda HRT under klimakteriet med till synes liknande kvinnor som inte hade använt HRT. Jämförelserna tydde på att hormonbehandling minskade risken för hjärtinfarkt och stroke, vilket hade varit en mycket god nyhet om det hade stämt. Tyvärr var det inte så. Senare jämförande prövningar, som från början hade lagts upp på ett sådant sätt att jämförelsegrupperna verkligen skulle bli lika, visade att HRT hade precis motsatt effekt hos vissa patientgrupper; i själva verket ökade fallen med hjärtinfarkt och stroke (se kapitel 2). Det skenbara skyddet

mot hjärtinfarkt och stroke i den första undersökningen berodde på att de kvinnor som valt att använda HRT generellt sett var friskare än de som inte använde HRT. Skillnaden berodde alltså inte på hormonbehandlingen i sig. Vetenskapliga jämförelser som inte gäller jämförbara förhållanden kan skada tusentals människor.

Som erfarenheterna med HRT visar ska man sätta samman jämförelsegrupperna innan behandlingen startar. Grupperna måste bestå av patienter som liknar varandra, i fråga om kända och dokumenterade egenskaper (som kön, ålder och sjukdomens allvarlighetsgrad). Men de ska också vara lika när det gäller okända eller icke dokumenterade förhållanden som kan påverka hälsan (som kosthållning, yrke och andra sociala faktorer, oro för sjukdomen eller planerade behandlingar). Det är alltid svårt, ofta omöjligt, att vara säker på att behandlingsgrupperna är lika om de har satts samman efter att behandlingen har påbörjats.

Den avgörande frågan är alltså: beror skillnader i resultatet på skillnader som ligger i effekten av de jämförda *behandlingarna* eller på skillnader hos *patienterna* i jämförelsegrupperna?

► *Slumpvis och förhandsbestämd fördelning till behandlingsgrupper*

Thomas Graham Balfour, militärläkare och föreståndare för ett krigsbarnhem, visade år 1854 att det går att skapa behandlingsgrupper med samma grundförutsättningar. Balfour ville ta reda på om **belladonna** (saften från en potatisväxt) skyddade barn mot **scharlakansfeber**, vilket ibland påstods. För att inte anklagas för att vinkla sitt test, ordnade han fördelningen så att *virtannat* barn fick läkemedlet och *virtannat* inte fick det.⁶ Metoden kallas **växelvis fördelning** och är ett av flera sätt att försöka skapa jämförbara försöksgrupper, utan snedvridning – vilket är grundläggande i rättvisande behandlingsstudier. Metoden ökar sannolikheten för att jämförelsegrupperna blir lika, inte bara i fråga om kända och dokumenterat viktiga egenskaper, utan också när det gäller sådant som inte mäts men som ändå kan påverka hälsan, det vill säga skillnader som inte kan utjämnas med statistisk korrigering.

För att uppnå en jämn (det vill säga inte snedvriden) fördelning till olika behandlingar är det viktigt att de som utformar studierna ser till att varken läkaren eller patienten vet vem som får vilken behandling. Annars finns risken att de blir frestade att, medvetet eller omedvetet, välja en viss behandling. Den läkare som till exempel vet att nästa patient på deltagarlistan i en klinisk undersökning ska få placebo, kanske avråder svårt sjuka patienter från att delta i studien och väntar tills det kommer en patient som inte är lika sjuk. Även om det alltså är *planerat* hur fördelningen bör se ut, kan den *faktiska* fördelningen till olika behandlingsgrupper bara bli jämn om planen hålls dold för alla som bestämmer vilka som ska delta i studien. Då kan ingen bli frestad att avvika från den planerade fördelningen.

» **Även om det alltså är planerat hur fördelningen bör se ut, kan den faktiska fördelningen till olika behandlingsgrupper bara bli jämn om planen hålls dold för alla som bestämmer vilka som ska delta i studien.**

Dold fördelning åstadkoms oftast genom fördelningsscheman som är mindre förutsägbara än att ta varannan patient, till exempel genom att bygga fördelningen på lottning (**randomisering**) och genom att hålla fördelningsschemat dolt. Lottning kan till exempel göras per telefon eller via dator när det har bekräftats att en patient är kvalificerad för att delta i studien. Ett annat sätt är att använda en serie med numrerade kuvert som vart och ett innehåller information om vilken behandling

som en viss patient ska få. Varje gång man tar emot en ny patient som ska delta i studien öppnas nästa kuvert i serien för att se vilken behandling som ska ges. För att det här ska fungera måste kuverten vara ogenomskinliga så att läkaren inte kan "fuska" genom att hålla upp kuvertet mot ljuset för att se vad som står i det.

Figur 7: Dold fördelning i en studie med hjälp av randomisering per telefon



I det här exemplet får varken läkaren eller patienten veta vilken av behandlingarna i studien som tilldelas genom lottning per telefon. Det behandlingsprogram som forskaren här kallar X32 kan vara det nya läkemedlet, ett äldre preparat eller placebo. Så länge studien pågår ska varken läkaren eller patienten veta vilken behandling som ges, så kallad **dubbelblindning**. Om inte heller forskaren vet vilken behandling som X32 innehåller kallas det **trippelblindning**. Det här tillvägagångssättet anses idag vara grundläggande för att en behandlingsstudie ska bli rättvisande. Studier där behandlingar lottas kallas "randomiserade studier" (se rutan "Randomisering – en enkel förklaring" i kapitel 3).

► **Olika sätt att använda lottning vid jämförelser mellan behandlingsmetoder**

Det finns olika sätt att använda lottning (randomisering) för att jämföra behandlingsmetoder. Ett sätt är att i slumpvis ordning ge en och samma patient olika typer av behandlingar vid olika tidpunkter och sedan jämföra utfallet. Detta kallas **randomiserad överkorsningsstudie** (eller cross-over-studie). För att till exempel ta reda på om ett läkemedel som man andas in (inhalerar) kan hjälpa mot ihållande torrhosta kan man utforma en studie som varar i några månader. Under ett antal slumpvis utvalda veckor får patienten använda en inhalator som innehåller ett läkemedel. Resten av tiden använder patienten en likadan inhalator som inte innehåller den substansen. Behandlingseffekten måste hinna klinga av ordentligt mellan behandlingarna, så kallad **washout**. När det är möjligt att skraddarsy

forskning för individer på det här sättet är det bra. Men det finns många situationer där det inte går att göra överkorsningsstudier. Exempelvis kan ju operationsmetoder inte jämföras på det här sättet, och inte heller behandlingar som ges vid enstaka akuta tillstånd, som hjärtinfarkt eller stroke.

Randomisering kan också användas för att jämföra olika behandlingar som ges på olika ställen hos samma patient. När det gäller hudsjukdomar, som eksem och psoriasis, kan vissa hudpartier väljas ut slumpvis för att behandlas med en salva som innehåller ett läkemedel, medan övriga eksem hos patienten behandlas med en salva som saknar de aktiva ingredienserna. För att behandla en sjukdom i båda ögonen kan man låta lotten avgöra vilket öga som behandlas på det ena eller andra sättet och jämföra resultatet.

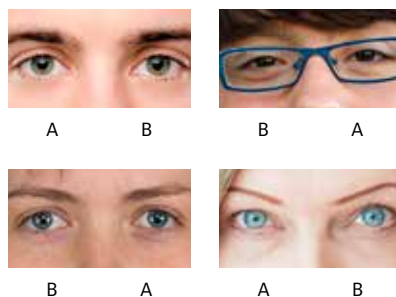
Ett annat sätt att randomisera är att jämföra olika typer av behandlingar som ges till olika grupper, så kallade **populationer**, till exempel alla personer som besöker vissa inlottade vårdcentraler eller sjukhus. När man använder sådana jämförelser kallas det **klusterrandomisering** eller **grupprandomisering**. Forskarna som utvärderade det mexikanska försäkringsprogrammet för den offentliga hälso- och sjukvården matchade till exempel 74 par regioner med olika upptagningsområden, kluster, som tillsammans representerade 118 000 hushåll i sju stater. Inom varje matchat par lottades den ena in till att ingå i försäkringsprogrammet.⁷

Men det absolut vanligaste sättet att använda randomisering är att de behandlingsmetoder som jämförs lottas till olika försöksdeltagare.

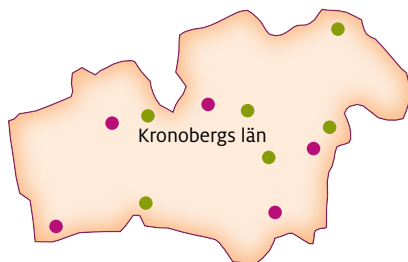
Figur 8: Möjligheter att använda randomisering

	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag
Vecka 1	A	B	A	B	B
Vecka 2	A	A	B	B	A
Vecka 3	B	A	B	A	A
Vecka 4	B	A	B	B	A
Vecka 5	A	B	A	B	B

Lottning av dag för en och samma person



Lottning av öga hos en och samma person



Lottnig av samhällen inom en region



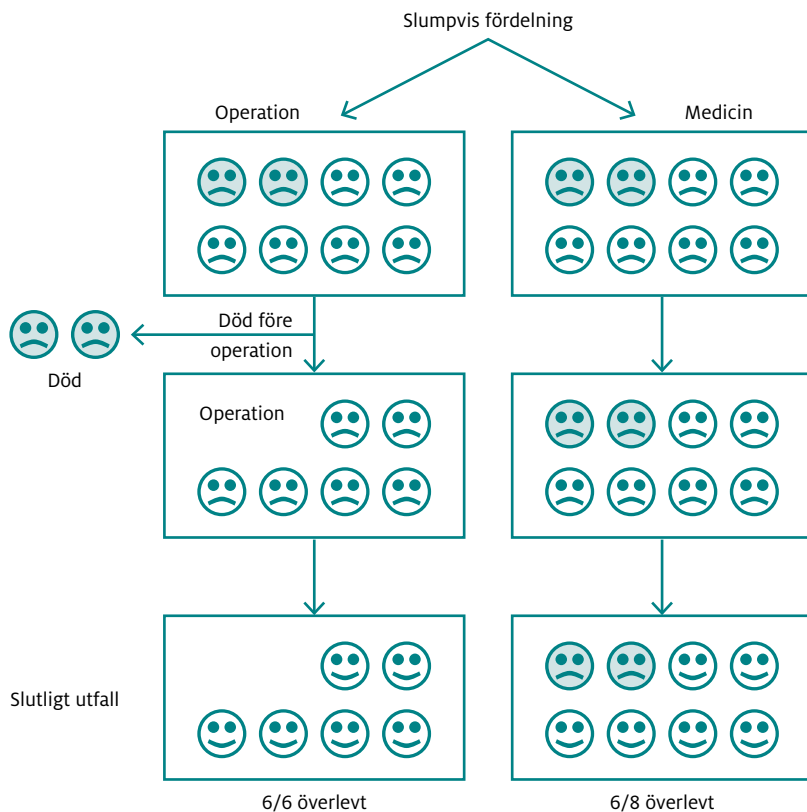
Lottnig av individer inom en grupp

► Uppföljning av samtliga deltagare i jämförande studier

Eftersom forskarna måste anstränga sig för att skapa jämförbara försöksgrupper där deltagarna har likvärdiga grundförutsättningar, är det, när resultaten analyseras, viktigt att försöksdeltagarna inte har bytt grupp eller fallit bort. Annars kan resultatet bli felaktigt. Så långt det är möjligt ska alltså alla försöksdeltagare följas upp och räknas till den försöksgrupp som de *ursprungligen* skulle tillhört, oavsett vilken behandling de senare faktiskt fick (om alls något). Detta kallas **”intention-to-treat”-analys**.

Det kan låta ologiskt att jämföra försöksgrupper där vissa patienter inte fick avsedd behandling, men om man frångår principen **”intention-to-treat”** kan resultaten bli missvisande. Ett exempel: Patienter som har delvis igensatta blodkärl till hjärnan och som får svimningsattacker löper högre risk än andra att drabbas av stroke. En studie skulle undersöka om operation för att avlägsna tilltäppningar i blodkärlen kunde minska risken för stroke. Klokt nog jämförde forskarna samtliga som hade ingått i operationsgruppen med samtliga patienter som inte opererades. Hade forskarna nöjt sig med att räkna stroke bland dem som fortfarande levde när studien avslutades skulle de ha missat något väsentligt – att själva ingreppet kunde medföra stroke och död. Bland *överlevarna* förekom visserligen färre fall av stroke än i jämförelsegruppen, men det skulle ha varit en missvisande slutsats, eftersom riskerna med själva operationen måste ingå när behandlingen utvärderas.

Figur 9: Orsaken till att alla slumpvis fördelade patienter ska finnas med i det slutliga resultatet ("intention to treat"-analys)



Figur 9 visar att utfallet av operation och medicinsk behandling i det här fallet faktiskt är detsamma. Men om de två personer som hamnade i operationsgruppen och som dog före operationen sedan inte skulle tas med i utvärderingen skulle jämförelsen mellan de båda grupperna bli snedvriden. Då skulle operation ha verkat vara bättre, trots att det inte är så.

► **Att hantera avvikelser från den planerade behandlingen**

Utifrån det som hittills har sagts i det här kapitlet är det uppenbart att rättvisande studier måste planeras noga. Planerna kallas **forskningsprotokoll**. Men inte ens de bästa protokollen fungerar alltid som forskarna har tänkt.

Ibland får patienterna en annan behandling än den planerade. Patienten kanske inte följer rekommendationerna, eller någon av behandlingarna kanske inte kan ges på grund av brist på resurser eller personal. Om sådana avvikelser upptäcks måste forskarna noggrant överväga och hantera följderna.

Under 1970- och 1980-talen gjordes anmärkningsvärda framsteg i behandlingen av barn med **akut lymfoblastisk leukemi**, den vanligaste formen av leukemi i denna åldersgrupp. Det märkliga var att amerikanska barn klarade sig betydligt bättre än brittiska barn, trots att de ytligt sett verkade genomgå exakt samma behandlingsprogram.⁸ Under ett besök på en barn-cancerklinik i Kalifornien lade en uppmärksam brittisk statistiker märke till att cytostatika gavs på ett mycket "aggressivare" sätt till de amerikanska barnen med leukemi än till barnen i Storbritannien. Behandlingen hade mycket obehagliga biverkningar (illamående, infektioner, blodbrist, håravfall med mera) och när dessa blev särskilt besvärliga hade de brittiska läkarna och sjuksköterskorna, till skillnad från sina amerikanska kollegor, en benägenhet att dra ner på eller göra uppehåll i behandlingen. Denna "snällare" attityd tycks ha försämrat behandlingens effekt och var troligen förklaringen till skillnaderna i resultat.

► *Att hjälpa de berörda att hålla sig till den tilldelade behandlingen*

Skillnader mellan avsedd och faktisk behandling i jämförande studier kan uppstå även på andra sätt, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Försöksdeltagare ska inte nekas behandling som är medicinskt nödvändig. När en ny och lovande – men obevisad – behandling testas i en välgjord studie ska därför alla deltagare få en försäkran om att alla kommer att få en behandling som är effektiv och etablerad, när studien är avslutad.

Om alla som är inblandade i en studie känner till vem som får vilken behandling, uppstår risk för snedvridning på flera sätt. Patienter och läkare som lottats till den "nya" behandlingsmetoden kanske tycker att de har haft tur, och omedvetet överdriver de positiva effekterna. Omvänt kan de som har tilldelats en "äldre" behandling känna att de har haft otur, och besvikelsen kan få dem att underskatta eventuella positiva effekter. På motsvarande sätt kan deras uppfattning om biverkningar påverkas.

Det kan därför hända att läkare som känner till vilka som fått den äldre behandlingen ger extra behandling eller omvårdnad, som ett slags kom-

pensation. Att ge sådan tilläggsbehandling till patienter i en av jämförelsegrupperna men inte i den andra försvårar tolkningen av forskningsresultaten. Det riskerar att göra jämförelsen skev och resultatet missvisande. Ett sätt att undvika sådana problem är att dölja vilken av behandlingarna som ges. Det betyder att man måste försöka se till att den nya och den gamla behandlingen har samma utseende, smak och lukt, så att varken läkaren eller patienten kan ana vilket av preparaten det handlar om.

Så ska det också gå till när man jämför ett nytt läkemedel som man hoppas ska fungera med en **placebotablett**: den ska ha utformats för att se ut, lukta och smaka som den "riktiga" medicinen. Att hemlighålla behandlingsmetod på det här sättet kallas **blindning** eller **maskering**. Om man lyckas åstadkomma blindning (i många fall är det omöjligt), finns det goda chanser att patienterna i de båda jämförelsegrupperna bara skiljer sig åt i fråga om själva behandlingen. Helst ska inte heller vårdpersonalen kunna avgöra vilka patienter som har fått vilken behandling. Att varken läkaren eller patienten vet vilken av behandlingarna som ges kallas **dubbelblindning**. Då är patienterna i båda jämförelsegrupperna lika motiverade att fortsätta med den behandling som de har tilldelats, samtidigt som chansen är större att vårdpersonalen behandlar alla lika. Om behandlingen är maskerad även för en tredje part som bedömer effekten, kallas detta för **trippelblindning**.

► *Rättvisande mätning av behandlingsutfall*


Ett av skälen till att man använder placebo vid jämförelser av olika behandlingar är att det blir lättare för patienter och läkare att hålla sig till de behandlingar de blivit tilldelade. Ett annat viktigt skäl för sådan "blindning" är att minska risken för snedvridning när behandlingsresultatet ska registreras.

Detta har en intressant historia. På 1700-talet krävde **Ludvig XVI** i Frankrike en undersökning för att kontrollera **Anton Mesmers** påståenden om att så kallad **animal magnetism** (ibland kallat **mesmerism**) hade positiva effekter. Metoden innebar att patienten ombads vidröra särskilda metallrör. Kungen ville veta om metodens verkan berodde på en "verklig kraft" eller bara på "sinnesvillor". Testet gick till så att ett antal personer med bindel för ögonen fick höra att de utsattes eller inte utsattes för metoden, men i själva verket förhöll det sig ofta tvärtom. Resultatet visade att bara de som hörde att de fick behandlingen upplevde några effekter.

När det gäller vissa behandlingsresultat, till exempel överlevnad, är sannolikheten mycket liten för mätproblem – det är ju uppenbart om någon har dött eller inte. Annars brukar mätning ge ett utrymme för tolkning – till exempel när man ska skatta svårighetsgraden av subjektiva symtom, som smärta och oro. Då kan förväntningar hos både patienter och vårdpersonal påverka skattningen. Den som till exempel har positiva förväntningar på någon av de behandlingar som undersöks, blir ofta extra uppmärksam på dess fördelar. Omvänt blir man mer benägen att se nackdelarna med en behandling som man inte riktigt tror på.

Eftersom sådana feltolkningar är så vanliga, ska välgjorda studier använda blindning. De olika behandlingar som jämförs ska utåt sett vara så lika som möjligt. I till exempel en undersökning av multipel skleros, MS, blev alla patienter undersökta av dels en läkare som inte visste om patienterna hade fått ett nytt läkemedel eller placebo (läkaren var alltså "blindad"),

dels en läkare som visste vilken jämförelsegrupp patienten hade lottats till (läkaren var "oblindad"). Blindade läkare bedömde att den nya behandlingen var ineffektiv, medan oblindade ansåg att den nya behandlingen hade positiva effekter.⁹ Läkare som gjorde bedömningen förutsättningslöst konstaterade alltså att behandlingen inte var effektiv, medan läkare som såg vilken behandling som gavs fann just det som de förväntade sig eller hoppades på. Tumregeln är att ju mer det krävs av värdering och tolkning av behandlingsresultaten, desto större är behovet av blindning – annars kan resultatet bli missvisande.

 **Läkare som gjorde bedömningen förutsättningslöst konstaterade alltså att behandlingen inte var effektiv, medan läkare som såg vilken behandling som gavs fann just det som de förväntade sig eller hoppades på."**

I vissa studier lyckas man till och med dölja för patienterna huruvida de har opererats eller inte. I en sådan studie av att spola ledhålan vid artros i knäleden genomgick vissa av patienterna ett riktigt ingrepp där den drabbade leden faktiskt spolades igenom, medan andra patienter bara fick ett enkelt snitt i huden över knäet för att det skulle se ut som om man hade gjort en spolning. Studien visar att det inte verkar finnas någon uppenbar fördel med ingreppet.¹⁰

Ofta är det helt enkelt omöjligt att dölja för patienten och läkaren vilken av behandlingarna som ges i studien. Det gäller till exempel när man jämför operation och läkemedelsbehandling eller när ett läkemedel har speciella biverkningar som är lätta att känna igen. Men i många situationer där en fel-tolkning skulle kunna smyga sig in, till exempel när man ska bedöma dödsorsak eller tolka röntgenbilder, kan man åstadkomma en mer objektiv bedömning genom att fråga läkare som inte vet vilken behandling patienten fått.

Att upptäcka och utreda misstankar om oväntade biverkningar

► *Hur misstankar om oväntade biverkningar uppstår*

De som först brukar ana att en viss behandling har oförutsedda effekter, positiva eller negativa, är vårdpersonal och patienter.¹¹ De behandlingsstudier som krävs för att få tillstånd att marknadsföra ett läkemedel omfattar bara några hundra eller några tusen personer som får behandlingen under några månader, och det gör att bara relativt kortvariga och vanliga biverkningar fångas upp i det här skedet. Sällsynta effekter, och sådana som behöver längre tid för att utvecklas, upptäcks inte förrän behandlingen har blivit mer spridd och har använts under en längre tidsperiod och av en brokigare skara patienter.

Flera länder, som Sverige, Danmark, Norge, Storbritannien och USA, har skapat system för att läkare och patienter ska kunna rapportera misstänkta läkemedelsbiverkningar, som sedan kan undersökas systematiskt.¹² Även om dessa rapporteringssystem inte så ofta har lyckats upptäcka viktiga biverkningar av läkemedel, finns det exempel på att så faktiskt har skett. När det antidepressiva läkemedlet **zimelidin** lanserades i Sverige 1982 kom snart rapporter om att patienter drabbats av det mycket sällsynta tillståndet **Guillain-Barrés syndrom**, en allvarlig nervsjukdom. Detta ledde till att läkemedlet drogs in 1983.

► *Att utreda misstankar om oväntade biverkningar*

Misstankar om biverkningar visar sig ofta vara falskt alarm.¹¹ Hur går man då till väga för att ta reda på om misstankarna stämmer?

Utredningen måste följa samma principer som när man kartlägger förväntade positiva behandlingseffekter. Man måste försäkra sig om att fallen är jämförbara och ta med tillräckligt många.

På samma sätt som för önskade effekter, är oväntade biverkningar lättare att upptäcka och belägga om de är dramatiska. Om ett visst symtom i vanliga fall är mycket sällsynt, och detta symtom plötsligt drabbar många patienter när en behandling har införts i stor skala, kan både vården och patienterna börja misstänka att det handlar om en biverkan. I slutet av 1800-talet fick den schweiziske kirurgen **Theodor Kocher** veta av en allmänläkare att en av flickorna som tidigare hade fått **sköldkörteln** bortopererad av Kocher sedan några år tillbaka var matt och slö. När han analyserade fallet närmare och undersökte andra patienter med struma som han opererat på samma sätt, upptäckte han att ingreppet bland annat hade lett till **myxödem** – ett allvarligt tillstånd som orsakas av brist på sköldkörtelhormon, vilket vi numera vet.¹³ De oförutsedda effekterna av talidomid (Neurosedyn, se kapitel 1) var också något som misstänktes och kunde bekräftas – kopplingen mellan läkemedelsanvändning under graviditeten och barn födda utan armar och ben var uppenbar. Den typen av **missbildningar** hade i stort sett aldrig setts tidigare.



BIVERKNINGSRAPPORTERING I SVERIGE Den första

misstanken om en ny, allvarlig biverkan av ett läkemedel brukar väckas genom att en enskild läkare, tandläkare, sjuksköterska eller farmaceut observerar något oväntat hos en eller ett par patienter och rapporterar detta till Läkemedelsverket. Den som använder ett läkemedel kan också själv rapportera, men sjukvården har skyldighet att rapportera alla biverkningar oavsett om konsumenten också gör det. Syftet med rapporterna är att snabbt fånga upp misstankar om nya biverkningar eller olämpliga kombinationer av läkemedel.

Hos Läkemedelsverket utreds misstanken vidare tillsammans med annan tillgänglig information. Genom det läkemedelsregister som finns på Socialstyrelsen kan myndigheterna till exempel ta reda på hur många som kan ha drabbats. Det finns också ett samarbete inom EU. Inom 15 dagar ska läkemedelstillverkaren och de andra medlemsstaterna informeras om allvarliga biverkningar som inträffat i något EU-land.

I Sverige rapporterar man biverkningar till Läkemedelsverket via webbplatsen www.lakemedelsverket.se/rapportera, eller per post.

KÄLLA: WWW.LAKEMEDELSVERKET.SE

Ibland kan oväntade biverkningar uppdagas i randomiserade prövningar som jämför nyttan av olika behandlingsmetoder. I en randomiserad studie gavs två typer av antibiotika till nyfödda för att förhindra infektioner, varav det ena var ett sulfapreparat. Det visade sig att ett av läkemedlen påverkade kroppens nedbrytning av **bilirubin**, en slaggprodukt från blodets hemoglobin. Ansamlingen av den här slaggprodukten i blodet ledde till **hjärnskador hos spädbarn** som hade fått det ena läkemedlet i jämförelsen, nämligen sulfapreparatet.¹⁴

Ibland kan efterhandsanalyser av randomiserade prövningar bidra till att avslöja biverkningar. När man hade påvisat att läkemedlet dietylstilbestrol (DES), som getts till gravida kvinnor på 1950-talet, hade orsakat cancer hos

några av deras döttrar förekom spekulationer om andra möjliga biverkningar. Genom att i uppföljande studier kontakta sönerna och döttrarna till de kvinnor som hade deltagit i kontrollerade pröv-

» De oförutsedda effekterna av talidomid var något som misstänktes och kunde bekräftas – kopplingen mellan läkemedelsanvändning under graviditeten och barn födda utan armar och ben var uppenbar.»

ningar upptäcktes missbildningar i könsorganen och **infertilitet** hos både män och kvinnor. Ett annat och nyare exempel är **rofecoxib** (Vioxx) som hade lanserats för **reumatoid artrit** (ledgångsreumatism), men som man misstänkte kunde orsaka hjärtinfarkt. En mer detaljerad genomgång av resultaten från relevanta, randomiserade studier bekräftade att läkemedlet faktiskt hade sådana skadeverkningar (se kapitel 1).¹⁵

Att analysera biverkningar hos patienter som deltagit i randomiserade undersökningar är naturligtvis bra på så sätt att jämförbarheten mellan behandlade och icke-behandlade är god. Det är viktigt att alla patienter är noggrant registrerade så att man vid behov kan göra långtidsuppföljningar. Det visar exemplet med antibiotikabehandling av gravida kvinnor för att förebygga för tidig förlösning (se kapitel 5).

Det är enklare att utreda misstänkta biverkningar om dessa skiljer sig tydligt från det tillstånd som behandlingen riktas mot.¹⁶ När Benjamin

Spock till exempel rekommenderade att spädbarn ska sova på mage gällde detta *alla* spädbarn, inte bara dem som man misstänkte löpte större risk för plötslig spädbarnsdöd (se kapitel 2). Eftersom rådet om magläge fick en så oväntad följdverkan som plötslig spädbarnsdöd, stärkte detta slutsatsen att ökningen av sådana dödsfall faktiskt orsakades av just magläget och inte några andra omständigheter.

Däremot var det mycket svårare att till exempel undersöka misstanken om att vissa läkemedel mot depression kunde leda till mer självmordstankar hos barn och ungdomar. Sådana tankar kan ändå förekomma vid depression.¹⁷ Dessa läkemedel undviks idag för barn och unga.

Eftersom läkemedelsbiverkningar kan likna sjukdomssymtom, är det alltså viktigt att läkaren tänker på läkemedelsbiverkningar som en möjlig förklaring.

Viktiga budskap

- ✓ Vägjorda studier behövs för att vi inte ska tro att en behandling är bra när den i själva verket är dålig eller direkt skadlig, och tvärtom.
- ✓ Jämförelser är avgörande i alla behandlingsstudier.
- ✓ När man jämför behandlingsmetoder (eller när en behandling jämförs med ingen behandling) måste försöksgrupperna vara jämförbara (så lika som möjligt).
- ✓ Det är viktigt att försöka minska snedvridning vid utvärdering av behandlingsutfall.

Källhänvisningar

1. Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631–5.
2. Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918–20.
3. Tibi S. Al-Razi and Islamic medicine in the 9th Century. www.jameslindlibrary.org/illustrating/articles/al-razi-and-islamic-medicine-in-the-9th-century
4. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349–51.
5. Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;i:1661.
6. Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p 600.
7. King G, Gakidou E, Imai K, *et al.* Public policy for the poor? A randomised assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447–54.
8. Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al.* Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972–84. *Lancet* 1986;i:408–11.
9. Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK, *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994;44:16–20.
10. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81–8.
11. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249–54.
12. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775–88.
13. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1883;29:254–337.
14. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to

- two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614–25.
15. Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619–21.
 16. Vandenbroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417–9.
 17. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.



Att ta hänsyn till slumpens inverkan

Slumpens inverkan och ”stora talens lag”

För att behandlingsstudier ska bli tillförlitliga måste forskarna förebygga felkällor i studiernas upplägg, mätmetoder, analys, tolkning och resultatrapportering – så kallade **systematiska fel**. Problem som de inte har lyckats förhindra måste också hanteras. Klarar man inte att uppfylla dessa grundkrav, spelar det ingen roll hur mycket man räknar och vrider och vänder på resultaten. Studien blir ändå missvisande. Detta är allvarligt och kan till och med vara livsfarligt (se kapitlen 1 och 2). Men även om forskarna lyckas undvika systematiska fel, finns fortfarande risken att de blir lurade av slumpen.

Alla vet att när man singlar slant ett antal gånger, så kan det ju hända att man får krona eller klave flera gånger i följd. Och alla förstår att ju fler gånger man singlar slanten, desto sannolikare är det att man till slut har fått krona och klave lika många gånger.

Även när man jämför två behandlingsmetoder i en studie kan resultatet bero på slumpen. Låt oss säga att 40 procent av patienterna dör efter att ha fått behandling A, medan 60 procent av en jämförbar grupp dör efter att ha fått behandling B. Låt oss anta att vi inte vet detta utan gör en studie. Tabell 1 visar hur det borde se ut om tio patienter fått behandling A och tio behandling B. Skillnaden i antalet dödsfall uttrycks som en **riskkvot**. Riskkvoten i det här exemplet blir 0,67.

Tabell 1. Ger den här lilla undersökningen en tillförlitlig uppskattning av skillnaden i effekt mellan behandling A och behandling B?

	Behandling A	Behandling B	Risikkvot (A:B)
Antal döda	4	6	(4:6) = 0,67
Av (totalt)	10	10	

Kan vi utifrån en studie med så här få deltagare dra slutsatsen att behandling A är bättre än B? Sannolikt inte. Det kan ju vara slumpen som gör att det råkat hamna fler överlevare i den ena gruppen än i den andra. Upprepar vi studien i flera men lika små patientgrupper kommer slumpen ibland att ge motsatt resultat (6 mot 4), ibland visa att grupperna är lika (5 mot 5) och ibland ge helt andra siffror.

Men hur skulle vi ställa oss om betydligt fler, säg 100 patienter, hade fått vardera behandlingen och vi såg samma andel döda (40 procent respektive 60 procent) (se tabell 2)? Även om skillnaden (risikkvoten) är exakt densamma (0,67) som i tabell 1, är 40 mot 60 mer tillförlitliga siffror än 4 mot 6, och nu är det mindre sannolikt att resultatet beror på slumpen.


Tabell 2. Ger den här medelstora undersökningen en tillförlitlig uppskattning av skillnaden mellan behandling A och behandling B?

	Behandling A	Behandling B	Risikkvot (A:B)
Antal döda	40	60	(40:60) = 0,67
Av (totalt)	100	100	

För att inte bli vilseledd av rena tillfälligheter när man jämför behandlingar är knepet alltså att dra slutsatser utifrån ett tillräckligt stort antal patienter när man undersöker hur många som blir friskare, sjukare, dör eller inte påverkas alls. Detta kallas ibland "**de stora talens lag**".

Att bedöma slumpens inverkan på en välgjord studie

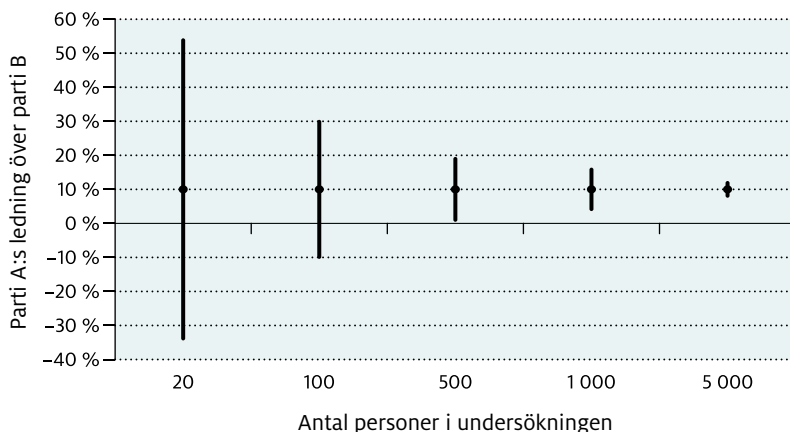
Slumpen kan få oss att begå två typer av misstag när vi ska tolka resultat från jämförande studier. Antingen tror vi på en skillnad mellan behandlingsgrupperna som faktiskt inte finns, eller så tror vi att det inte finns några skillnader när det faktiskt gör det. Ju fler observationer vi gör, desto säkrare blir vi – det blir allt mindre sannolikt att det är slumpen som lurar oss.

 **Ju fler observationer vi gör, desto säkrare blir vi – det blir allt mindre sannolikt att det är slumpen som lurar oss.”**

När man forskar kan man sällan undersöka samtliga personer som har fått eller kommer att få behandling för ett visst tillstånd. Därför går det aldrig att exakt fastställa de sanna skillnaderna mellan olika behandlingsmetoder. Studierna leder i stället fram till kvalificerade uppskattningar av de sanna skillnaderna.

Tillförlitligheten (eller **reliabiliteten**) i dessa uppskattningar anges ofta med ett spann som kallas **konfidensintervall** (KI). Sannolikheten för att den sanna skillnaden finns inom detta spann är stor. Egentligen vet många människor vad ett konfidensintervall är, även om de kanske inte har hört själva ordet tidigare. En opinionsundersökning inför ett politiskt val kan till exempel rapportera att parti A ligger 10 procentenheter högre än parti B, men i rapporten anges ofta att skillnaden mellan partierna kan vara så liten som 5 procentenheter eller så stor som 15 procentenheter. Detta är ett konfidensintervall som anger att den sanna skillnaden mellan partierna sannolikt ligger någonstans i spannet mellan 5 och 15 procentenheter. Ju fler människor som deltar i undersökningen, desto smalare blir konfidensintervallet och desto säkrare blir resultatet.

Figur 10: Det 95-procentiga konfidensintervallet för skillnaden mellan parti A och parti B smalnar av ju fler som deltar i opinionsundersökningen



På motsvarande sätt som man bedömer graden av osäkerhet hos den uppmätta skillnaden i väljarstöd mellan parti A och B kan man bedöma graden av osäkerhet när det gäller en uppmätt skillnad mellan hur många patienter som blir bättre av behandling A och B. Samma sak gäller här: ju fler som deltar i studien som jämför A med B, desto smalare blir konfidensintervallet runt resultatet. Och ju smalare konfidensintervall, desto bättre.

Konfidensintervall åtföljs ofta av en siffra som anger hur säker man kan vara på att det sanna värdet ligger inom det angivna området. Ett konfidensintervall på 95 procent, till exempel, innebär att man med 95 procents säkerhet vet att det sanna värdet ligger inom konfidensintervallet. Det betyder att risken för att det sanna värdet ska ligga utanför området är 5 på 100 (det vill säga 5 procent).

Var innebär "signifikant" skillnad mellan behandlingar?

Detta är en lurig fråga eftersom ordet "signifikant" kan ha flera betydelser. I andra sammanhang kan det ju betyda "betydelsefull". Men när forskare skriver att de har funnit en signifikant skillnad menar de vanligen att skill-

naden är **statistiskt säkerställd**. Och en statistiskt säkerställd skillnad behöver inte alls vara betydelsefull (även om den *kan* vara det). Även om en uppmätt skillnad mellan två behandlingar sannolikt inte beror på slumpen – utan är ”signifikant” – kan den ju vara så *liten* att den saknar praktisk betydelse för patienten.

Ta exemplet med en systematisk översikt av randomiserade studier som jämför tiotusentals friska män som har tagit en tablett acetylsalisylsyra om dagen med tiotusentals andra friska män som inte gjort det. Översikten visar att de män som hade tagit acetylsalisylsyra fick färre hjärtinfarkter – en ”statistiskt signifikant” skillnad, som sannolikt inte beror på slumpen utan som förmodligen finns där. Detta betyder inte nödvändigtvis att skillnaden är betydelsefull för patienten (”**kliniskt relevant**”). Om risken för hjärtinfarkt hos friska män från början är mycket liten är det kanske onödigt att de tar läkemedlet, i synnerhet som acetylsalisylsyra har biverkningar. En del av biverkningarna, till exempel blödningar, kan orsaka dödsfall.¹ Utifrån samma systematiska översikt kan vi skatta att på 1 000 män som tar en tablett acetylsalisylsyra per dag i tio år, kommer detta att skydda fem från hjärtinfarkt, men tre kommer i stället att få en allvarlig blödning.

VAD BETYDER ”STATISTISK SIGNIFIKANS”?

”Uppriktigt sagt är det ett problematiskt begrepp. Det kan berätta för oss om det är så att till exempel skillnaden mellan ett läkemedel och **placebo** eller skillnader i **förväntad livslängd** mellan två grupper av människor inte bara är resultat av tillfälligheter [...] Begreppet innebär att en observerad skillnad av en viss storleksordning sannolikt inte har uppstått enbart av en slump.

Statistiker har satt gränser för att något ska anses ”osannolikt”. De brukar ange att femprocentnivån är signifikant (skrivs ibland som $p = 0,05$). Skillnaden anses vara signifikant när sannolikheten är mindre än 1 på 20 att den ska ha uppstått bara till följd av slumpen.”

SPIEGELHALTER D, CITERAD I: MAKING SENSE OF STATISTICS. 2010. WWW.SENSEABOUTSCIENCE.ORG

Att få tillräckligt många försöksdeltagare

Ibland när man gör behandlingsstudier går det att få tillräckligt många deltagare om de rekryteras från ett eller två forskningscenter. Men vill man jämföra behandlingars effekt på sällsynta händelser, som dödsfall, måste man oftast rekrytera patienter från flera center och ofta i många länder, för att resultatet ska bli tillförlitligt. Det krävdes till exempel en studie med 10 000 deltagare i 13 länder för att avslöja att personer som hade allvarliga hjärnskador och som fick kortisonpreparat – en behandling som använts

” Det krävdes till exempel en studie med 10 000 deltagare i 13 länder för att avslöja att personer som hade allvarliga hjärnskador och som fick kortisonpreparat – en behandling som använts i mer än trettio år – kunde dö av behandlingen.”

i mer än trettio år – kunde dö av behandlingen.² En annan välgjord studie från samma forskargrupp omfattade 20 200 patienter i 40 länder och visade att det billiga läkemedlet tranexamsyra minskade dödligheten orsakad av blödning efter yttre våld och olycksfall.³ De här båda studierna utformades så att risken för systematiska fel och osäkerhet på grund av slumpens inverkan minskade. Därför är de utmärkta exempel på välgjorda studier

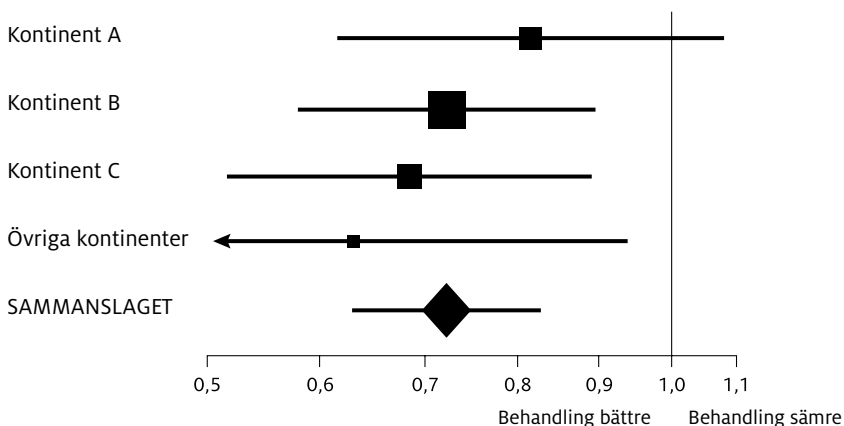
som ger mycket tillförlitligt faktaunderlag av stor betydelse för hälso- och sjukvården över hela världen.

Figur 11 bygger på data som den prisbelönta forskargruppen har låtit oss använda. Den illustrerar varför det är så viktigt att forskare utgår från så mycket information som möjligt när de försöker minska slumpens inverkan. Rutersymbolen längst ner i figuren visar det samlade resultatet från studien av **tranexamsyra**. Den visar att läkemedlet minskade dödsfallen på grund av blödning med nästan 30 procent (riskkvot strax över 0,7). Det samlade resultatet ger den mest tillförlitliga skattningen av läkemedlets effekt, även om beräkningen från center på kontinent A antyder en mindre tydlig effekt (som inte är statistiskt säkerställd och sannolikt ett tecken på en underskattning av den sanna effekten). Beräkningen från center

på "övriga kontinenter" antyder en mer uppseendeväckande effekt (som sannolikt är en överskattning).

Figur 11: Effekten av tranexamsyra på dödlighet hos patienter med stora blödningar efter trauma, totalt sett och uppdelat efter deltagarnas hemmakontinenter (opublicerade data från CRASH-2: *Lancet* 2010;376:23–32)

Död orsakad av blödningar, riskkvot (95 % konfidensintervall)



Vi har beskrivit hur man minskar slumpens inverkan genom att väga samman data från många center i många länder. I vissa fall kan man också statistiskt väga samman resultat från likartade men skilda studier, med hjälp av en metod som kallas **metaanalys** (se kapitel 8). Statistiker har under många år arbetat med att utveckla metoder för metaanalys, men det var först på 1970-talet som metoden började bli populär. Samhällsvetare i USA var de första som började använda den, och därefter följde medicinska forskare. Mot slutet av 1900-talet hade metaanalys blivit allmänt accepterat som ett viktigt verktyg för vetenskaplig jämförelse av behandlingsmetoder.

Till exempel planerades och finansierades fem identiska studier i fem olika länder för att besvara en sextio år gammal fråga: Vilken **syrgashalt** i blodet hos för **tidigt födda (prematura)** barn ger dem störst chans att överleva utan allvarliga funktionsnedsättningar? Om syrgashalten är för

hög kan barnen bli blinda, men om den är för låg kan de dö eller utveckla cerebral pares. Eftersom syrgasnivån orsakar sådana skador i ganska få fall, krävdes det många deltagare (mer än 5 000 prematura barn) för att identifiera lämplig syrgashalt. Forskargrupperna som ansvarade för de fem olika studierna kom därför överens om att sammanfoga data från sina respektive studier. På så sätt fick de en tillförlitligare uppskattning än vad varje enskild studie kunde ge.⁴



Viktigt budskap



Man måste ta hänsyn till slumpens inverkan när man bedömer hur stor tillit man kan ha till den dokumentation som finns.

Källhänvisningar

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
2. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957–9.
3. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23–32.
4. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.



HUR FÖRHÅLLER
SIG DIN STUDIE TILL
DE TVÅTUSENELVA
TIDIGARE OM
SAMMA METOD?

SOM
FACIT!

Utvärdering av all relevant och tillförlitlig dokumentation

Kan det räcka med en enda studie?

Det korta svaret är ”nästan aldrig”. En enda jämförande behandlingsstudie ger väldigt sällan tillräckliga bevis för att man ska kunna avgöra vilken behandling som ska väljas, ens om den är välgjord. Men det händer någon gång. Ett sådant ovanligt exempel är studien som visade att behandling med acetylsalicylsyra under en pågående hjärtinfarkt minskar dödsrisken.¹ Ett annat exempel är undersökningen som kunde slå fast att kortisonpreparat vid akut traumatisk hjärnskada kan leda till döden (se nedan och kapitel 7). Ett tredje är den studie som konstaterade att det enda kända medel som kan förebygga cerebral pares (CP) hos för tidigt födda barn är koffein (se kapitel 5). Men grundregeln är att det krävs flera studier med samma eller likartade frågeställningar. Resultaten från varje enskild studie bör därför utvärderas i relation till resultat från andra, liknande studier.

BEHÖVS STUDIEN?



Få principer är mer grundläggande för den medicinska forskningens vetenskapliga och etiska berättigande än att studier ska ställa frågor som behöver besvaras och att de måste utformas så att svaren blir meningsfulla. En förutsättning för båda dessa mål är att befintlig, relevant forskning kartläggs grundligt [...] Har man en ofullständig bild av vad som

redan är visat, bryter man en underförstådd etisk överenskommelse med försöksdeltagarna om att de resultat de bidrar till är nödvändiga och kan komma andra till gagn.”

ROBINSON KA, GOODMAN SN. A SYSTEMATIC EXAMINATION OF THE CITATION OF PRIOR RESEARCH IN REPORTS OF RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS. *ANNALS OF INTERNAL MEDICINE* 2011;154:50–55.

Den brittiske statistikern Austin Bradford Hill var en av pionjärerna på rättvisande undersökningar. På 1960-talet hävdade han att forskningsrapporter skulle besvara fyra frågor:

- Varför utförde du studien?
- Vad gjorde du?
- Vad fann du?
- Och vad betyder det här då?

De här kärnfrågorna är fortfarande lika viktiga, men tyvärr får de ofta alldeles för lite uppmärksamhet eller förbises helt. Svaret på den sista frågan – Vad betyder det här? – är särskilt viktigt eftersom det kan påverka beslut om behandlingsmetoder och framtida forskning.

Vi kan ta exemplet med kortisonbehandling av gravida kvinnor som förväntas föda för tidigt, en både kortvarig och billig behandling. Den första välgjorda prövningen av den här behandlingen rapporterades 1972 och visade minskad dödsrisk för spädbarn efter att deras mammor fått kortisonpreparat. Tio år senare hade fler studier gjorts, men de var små, och resultaten var förvirrande eftersom ingen av studierna på ett systematiskt sätt hade tagit hänsyn till resultaten från tidigare, liknande studier. En systematisk översikt skulle ha visat att det fanns starkt vetenskapligt stöd för att läkemedlet har positiv effekt, men någon sådan översikt gjordes inte förrän 1989. Fram till dess visste förlossningsläkare, barnmorskor, barnläkare och neonatalsköterskor inte att behandlingen var så verkningsfull. Tusentals för tidigt födda barn hade följaktligen lidit och dött helt i onödan.²

SE STUDIEN I SITT SAMMANHANG

För mer än hundra år sedan påpekade **lord Rayleigh**, ordförande för det **brittiska vetenskapssamfundet British Association for the Advancement of Science**, att resultat från ny forskning måste ställas mot annan viktig information:



Det finns de som tror att forskning bara handlar om arbetskrävande faktainsamling. Om det vore så skulle den stå och stampa på stället

eller så att säga krossas under sin egen tyngd [...] Två processer bör därför pågå samtidigt: först tar man emot den nya informationen, sedan bearbetar och fogar man den till befintlig kunskap. Eftersom båda processerna är nödvändiga behöver vi inte diskutera vilken som är viktigast [...] De arbeten som förtjänar störst erkännande, men som tyvärr inte alltid får det, är de som låter upptäckter och förklaringar gå hand i hand, de som inte bara presenterar nya fakta utan även visar hur nya fakta förhåller sig till de gamla.”

RAYLEIGH, LORD. I: REPORT OF THE FIFTY-FOURTH MEETING OF THE BRITISH ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE; HELD AT MONTREAL IN AUGUST AND SEPTEMBER 1884. LONDON: JOHN MURRAY, 1884: SS. 3–23.

För att svara på frågan ”Vad betyder det här?” måste resultaten från varje studie tolkas mot bakgrund av resultat från andra, liknande studier. Om man tvärtom redovisar nya forskningsresultat utan att koppla dem till systematiskt sammanställda resultat från liknande studier, blir det svårare att få en bra helhetsbild av vilka behandlingar som gör nytta respektive skada. Dessutom finns risken att man sätter igång nya studier i onödan och försöker besvara frågor där det faktiskt redan finns tillräckligt med kunskap för att ge ett tydligt svar.

Systematiska översikter av alla relevanta och tillförlitliga fakta

Att tolka nya forskningsresultat mot bakgrund av allt som har visats tidigare låter sig sägas, men det är av flera skäl en rejäl utmaning. Översikter är viktiga och man måste kunna lita på dem. Men för att bli tillförlitliga måste de genomföras på ett systematiskt sätt.

VIKTEN AV SYSTEMATISKA ÖVERSIKTER



Systematiska översikter och metaanalyser har blivit allt viktigare inom hälso- och sjukvården. Vårdpersonal läser dem för att hålla sig uppdaterade inom sitt område, och översikter används ofta som utgångspunkt när man tar fram behandlingsriktlinjer. Institutioner som finansierar forskning kräver ibland systematiska översikter som bekräftelse på att ytterligare forskning behövs, och vissa medicinska tidskrifter har börjat göra detsamma. Som med all forskning bygger värdet av en systematisk översikt på hur man har gått tillväga, vad man har funnit och hur tydligt

man har redovisat det. I likhet med andra publikationer varierar kvaliteten på redovisningen, vilket gör det svårare för läsaren att bedöma översikternas förtjänster och brister.”

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. THE PRISMA GROUP. PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES: THE PRISMA STATEMENT (WWW.EQUATOR-NETWORK.ORG), 2009.

Systematiska översikter som verkar gälla en och samma fråga kan komma fram till olika slutsatser. Det kan bero på att frågan faktiskt inte har varit exakt densamma eller på att forskarna har använt olika metoder. I vissa fall är orsaken att forskarna har tänjt på slutsatserna för att få dem att låta bättre. För att minska risken för vinkling, glidningar och slumpfel är det viktigt att hitta systematiska översikter som gäller rätt fråga, som verkar vara välgjorda och som helt och hållet bygger sina slutsatser på de forskningsresultat som de har vägt samman.

Att minska snedvridning i systematiska översikter

I en enskild studie kan systematiska fel leda till felaktiga slutsatser. Precis detsamma kan ske i systematiska översikter. Mindre nogräknade forskare kan helt enkelt vinkla översikten och plocka ut favoriter, det vill säga välja ut de studier som stöder deras uppfattning och utelämna de andra.

För att undvika sådana problem ska man vid planeringen av en systematisk översikt upprätta ett forskningsprotokoll, på samma sätt som i en enskild studie. Protokollet ska i förväg tydligt ange hur forskarna tänkt gå tillväga för att minska risken för systematiska fel och slumpfel under arbetet. Det handlar om att precisera vilka behandlingsfrågor som översikten ska ta upp, vilka krav som studierna måste uppfylla för att tas med, hur man ska söka rätt på aktuella studier, vad man tänker göra för att få minsta möjliga risk för snedvridning i urvalet av studier samt hur studiernas resultat kommer att analyseras.

Att identifiera alla relevanta studier för systematiska översikter

Att hitta alla studier som bör ingå i en systematisk översikt är en verklig utmaning – inte bara för att forskningsrapporternas språk och format varierar, utan kanske främst för att vissa rapporter aldrig har offentliggjorts. Den här underrapporteringen beror främst på att forskare inte har skrivit ihop eller skickat in forskningsrapporter för publicering eftersom de inte var nöjda med resultatet. Och läkemedelsbolag publicerar inte alltid studier

som missgynnar deras produkter. Även de vetenskapliga tidskrifterna bidrar till snedvridning när de tackar nej till att publicera resultat som de inte tycker är tillräckligt ”spännande”.³

Underrapportering som leder till en snedvriden helhetsbild av kunskapsläget är både ovetenskapligt och oetiskt. Detta betraktas idag som ett allvarligt problem. När man låter bli att publicera studier där behandlingens effekt är ”otillfredsställande” eller saknas, samtidigt som man ofta överrapporterar ”spännande” resultat, riskerar personer som ska välja behandling att få en felaktig helhetsbild.

Det är häpnadsväckande hur utbredd underrapporteringen är; minst hälften av alla kliniska prövningar redovisas aldrig i sin helhet. Underrapporteringen gäller både stora och små behandlingsstudier och leder till snedvridning. För att komma till rätta med problemet och undvika att vissa forskningsresultat hamnar i byråådan, har myndigheter och kontrollorgan infört system för att registrera studier som påbörjas. Forskare uppmuntras dessutom att publicera sina forskningsprotokoll.³

MARKNADSBASERAD MEDICIN



Interna dokument från läkemedelsindustrin antyder att de forskningsresultat som görs tillgängliga om företagets produkter inte alltid överensstämmer med bakomliggande data. Enligt industrin och de pr-byråer som bolagen samarbetar med ska publicering av forskningsresultat i första hand gynna försäljningen. Att undanhålla uppgifter, stöpa om negativa resultat och använda spökskrivare [se kapitel 10] har blivit verktyg för att hantera de medicinska tidskrifterna så att det passar försäljningen, samtidigt som lansering av diagnoser och marknadssegmentering av läkare utnyttjas effektivt för att maximera vinster. Evidensbaserad medicin är ett ädelt ideal, men vi menar att det är marknadsbaserad medicin som råder idag.”

SPIELMANS GI, PARRY PI. FROM EVIDENCE-BASED MEDICINE TO MARKETING-BASED MEDICINE: EVIDENCE FROM INTERNAL INDUSTRY DOCUMENTS. *JOURNAL OF BIOETHICAL INQUIRY* 2010;7(1):13–29. [HTTP://TINYURL.COM/SPIELMANS](http://tinyurl.com/Spielmans)

Snedvridning genom att underrapportera forskning, så kallad **publiceringsbias**, kan faktiskt vara livsfarligt. Det hedrar en brittisk forskargrupp att de 1993 bestämde sig för att redovisa resultaten från en tretton år gammal behandlingsstudie. Undersökningen gällde ett nytt läkemedel mot rubbning av hjärtrytmen hos patienter som hade haft hjärtinfarkt. Nio patienter dog

efter att ha fått läkemedlet, medan endast en person dog i kontrollgruppen. Forskarna skrev: "När vi genomförde vår studie 1980 trodde vi att den ökade dödligheten i läkemedelsgruppen var en slump [...] Utvecklingen av läkemedlet [**lorikainid**] stoppades av kommersiella skäl och därför publicerade vi aldrig studien; den är idag ett bra exempel på publiceringsbias. De resultat som beskrevs här [...] kunde ha gett en tidig varningssignal om kommande problem".⁴ De "kommande problem" som författarna syftar på handlade om liknande läkemedel som, när de användes som flitigast, orsakade tiotusentals för tidiga dödsfall varje år bara i USA (se kapitel 2).⁵

Att minska slumpens inverkan i systematiska översikter

I kapitel 7 förklarar vi hur man kan minska slumpens inverkan genom att väga samman resultat från olika studier som liknar varandra, en metod som kallas **metaanalys**. Vi använde exemplet med fem studier i fem olika länder, studier som organiserats och finansierats var för sig, för att hitta lösningen på den sextio år gamla frågeställningen om hur mycket syrgas som för tidigt födda spädbarn behöver ha i blodet för att ha största möjliga chans att överleva utan allvarliga funktionshinder. Detta exempel visar att man kan planera en metaanalys redan *innan* forskningsresultaten finns tillgängliga. Men samma metod kan även användas *efter* att en grupp liknande studier har utförts.

År 1974 gjorde en svensk läkare en systematisk översikt av studier som jämförde resultat av bröstcanceroperationer med och utan strålbehandling.⁶ Han upptäckte att samtliga studier visade större sannolikhet för att kvinnorna skulle dö om de fick strålbehandling. När alla dessa resultat sammanfogades statistiskt i en metaanalys stod det klart att den ökade dödligheten knappast berodde på tillfälligheter. De mer detaljerade analyser som följde, och som byggde på dokumentation från enskilda patienter, bekräftade att den strålbehandling som användes under den här perioden faktiskt ledde till ökad dödlighet.⁷ Insikten ledde till att säkrare behandlingsmetoder utvecklades.

Att se egenintressen och överdrifter i systematiska översikter

Tänk om de som genomför systematiska översikter har andra intressen som kan påverka hur de går till väga och hur de tolkar sin översikt? Granskarna kanske har fått pengar från företaget som tillverkar det som blivit testat. Ett exempel är översikten om jättenattljusolja mot eksem.

När resultatet sammanställdes visade det sig att de översiktsförfattare som hade anknytning till läkemedelsproducenten hade kommit fram till mycket mer entusiastiska slutsatser om behandlingen än de som inte hade sådana **kommersiella intressen** (se kapitel 2). Det är emellertid inte bara kommersiella intressen som kan leda till snedvridna översikter. Alla har vi förutfattade meningar som kan påverka oss – det gäller både forskare, vårdpersonal och patienter.

Tyvärr händer det att personer med underliggande **egenintressen** utnyttjar olika slags snedvridning för att få behandlingar att framstå som bättre än vad de faktiskt är (se även kapitel 10).⁸ Så blir det när forskare avsiktligt bortser från befintliga studier, något som oftast men inte alltid har kommersiella orsaker. De utformar, analyserar och redovisar forskningen så att deras behand-

lingsmetod ska framstå i bättre dager. Detta var vad som hände på 1990-talet då tillverkarna av det antidepressiva läkemedlet **Seroxat (paroxetin)** undanhöll viktiga resultat som tydde på att läkemedlet faktiskt förvärrade symtomen hos unga patienter så att några övervägde självmord.⁹

Även överrapportering är ett problem. Ett fenomen som kallas **salami-publicering** innebär att forskarna tar resultaten från en enskild studie ("salamin") och delar upp dem i flera rapporter (ungefär som när man skär korvskivor) – utan att tydligt redovisa att det bara handlar om delrapporter av en och samma studie. Läsaren kan få ett felaktigt intryck av att det handlar om nya oberoende studier som bekräftar den första rapporten, eftersom samtliga kommer till samma slutsatser. På det sättet kan en och samma "positiva" studie dyka upp i olika artiklar i ett antal tidskrifter och därmed ge en skev helhetsbild.¹⁰ Även i det här fallet skulle förvirringen minska om man registrerade studierna när de inleds och om varje enskild studie fick ett eget identifikationsnummer.

 **Tyvärr händer det att personer med underliggande egenintressen utnyttjar olika slags snedvridning för att få behandlingar att framstå som bättre än vad de faktiskt är."**

Vad kan hända om alla relevanta och tillförlitliga fakta inte värderas?

En riktig prövning av behandlingsmetoder innebär att man systematiskt granskar alla hållbara studier av betydelse för sammanhanget för att få en tillförlitlig översikt av vad som redan är känt. Här kan det ingå såväl laboratorieforskning som behandlingsstudier av friska försökspersoner eller patienter. Om man missar detta, eller gör det slarvigt, kan följderna bli allvarliga. Samtidigt slösas värdefulla resultat för hälso- och sjukvården och forskningen bort.

Att skydda patienter från skada

Amerikanska forskare har gått tillbaka 30 år i tiden och undersökt vilka behandlingar som medicinska läroböcker har rekommenderat för patienter med hjärtinfarkt. Forskarna jämförde det som böckerna påstår olika år med fakta från systematiskt sammanställd forskning vid motsvarande tidpunkter.¹¹ Analysen visar att många av läroböckernas rekommendationer under perioden var felaktiga – de byggde inte på systematiska översikter. Följden av att bygga mer på böckerna än på forskningen var katastrofal. I vissa fall hade patienter med hjärtinfarkt inte fått livräddande behandling (som blodproppslösande medicin). I andra fall fortsatte läkare att rekommendera behandlingar som för länge sedan hade visats vara dödliga (till exempel läkemedel för att förebygga rubbningar av hjärtrytmen vid hjärtinfarkt, se ovan och kapitel 2).

Det är patienterna som blir lidande av att man inte gör systematiska översikter som uppdateras med de senaste forskningsresultaten. Ännu ett exempel: Vid behandling av blödningar skulle man kunna tycka att konstgjort blod, som inte kräver kylförvaring eller korstestning, kunde vara ett bra alternativ till riktigt blod. Men bara tills man gör en systematisk översikt. Då ser man att konstgjort blod ökar risken för hjärtinfarkt och död. En systematisk översikt av de randomiserade studier som har gjorts sedan slutet av 1990-talet visar att riskerna helt i onödan uppmärksammades flera år för sent.¹²

KUNSKAPEN BYGGS PÅ BIT FÖR BIT MEN MÅSTE PUSSLAS IHOP



*Forskare har talat om något som heter ”**kumulativ metaanalys**” i 25 år, och det innebär att man gör en metaanalys löpande om en viss behandling. Varje gång det kommer en ny studie matar man in siffrorna och får ett uppdaterat, samlat resultat och en bild av vartåt det lutar. Det bästa är att man på det sättet kan upptäcka statistiskt säkerställda resultat så snart de börjar framträda, utan att riskera människors liv i onödig forskning.”*

GOLDACRE B. BAD SCIENCE: HOW POOLS OF BLOOD TRIALS COULD SAVE LIVES. *THE GUARDIAN*, 10 MAJ 2008, S. 16.

Att skydda försöksdeltagare från skada

Utvärderar man inte det samlade faktaunderlaget finns även risken att försöksdeltagare tar onödig skada. Man sätter igång och genomför forskningsprojekt där inte alla deltagare får behandling som redan visat sig vara verkningsfull. Bland patienter som ska tarmopereras, till exempel, fortsatte forskare länge att göra jämförande studier där hälften av försöksdeltagarna inte fick förebyggande antibiotikabehandling – trots att det redan fanns bevis för att sådan behandling före ingreppet minskar dödligheten i komplikationer. Men forskarna hade inte gjort någon systematisk översikt av kända resultat, och undandrog hälften av deltagarna en dokumenterat effektiv behandling. Denna allvarliga miss förbisågs uppenbarligen av dem som finansierade studien och av de **etikprövningsnämnder** som hade granskat **forskningsprotokollen** utan att ställa kritiska frågor.

Det är inte bara patienter i behov av behandling som kan utsättas för onödiga risker på det här sättet. Även friska försöksdeltagare kan drabbas. I den första prövningsfasen av ett nytt läkemedel ingår ofta några få friska frivilliga deltagare. Ett privat forskningscentrum i västra London gav 2006 injektioner till sex frivilliga unga män av ett läkemedel som aldrig tidigare hade använts på människor. Alla sex injicerades samtidigt och alla drabbades av livshotande komplikationer – och en av dem förlorade både fingrar och tår. Hälsan sattes på spel. Tragedin skulle högst sannolikt ha kunnat undvikas¹³ om rapporten om kraftiga reaktioner på en liknande medicin hade lämnats in för publicering,¹⁴ och om forskarna systematiskt hade sammanställt allt som redan var känt om effekterna av den typen av läkemedel.¹⁵ Om de hade gjort det, skulle de kanske ha avbrutit studien, eller så hade de kanske gett injektionen till en person i taget och inte till alla samtidigt. Dessutom skulle de ha varnat försökspersonerna för de möjliga riskerna.¹⁶

HADE HON LEVT OM MAN HADE BÖRJAT MED ATT TITTA PÅ BEVISEN?



Ellen Roche, en frisk 24-årig kvinna som deltog frivilligt i en astmastudie vid Johns Hopkins universitet, dog i juni [2001] på grund av tilltagande lung- och njursvikt efter att ha blivit ombedd att andas in en kemisk substans. Men den tragiska händelsen hade kunnat undvikas. Efter dödsfallet kom nämligen uppgifter om att forskaren som ledde experimentet, och den etikprövningsnämnd som hade godkänt det, hade förbisett flera signaler om riskerna med ämnet **hexametonium** som Ellen Roche fick inhalera. Vad som gör det hela ännu mer upprörande är att det var lätt att hitta publicerade vetenskapliga bevis för att kemikalien är farlig. The Baltimore Sun gjorde sammanfattningen att även om läkaren som övervakade försöket, Alkis Togias, hade gjort en ”uppriktig ansträngning” att söka biverkningar av läkemedlet, hade han tydligen bara inriktat sig på ett begränsat antal källor, däribland PubMed [en stor internationell medicinsk databas] där det bara går att söka artiklar som publicerats 1966 eller senare. Publicerade artiklar från 1950-talet, som senare publikationer hänvisar till, varnade emellertid för **lungskador** vid användning av hexametonium.”

PERKINS E. JOHNS HOPKINS TRAGEDY. *INFORMATION TODAY* 2001;18:51–4.

SE ÄVEN: SAVULESCU J, ET AL. THE HEXAMETHONIUM ASTHMA STUDY AND THE DEATH OF A NORMAL VOLUNTEER IN RESEARCH. *JOURNAL OF MEDICAL ETHICS* 2002;28: 3–4.

Slöseri med resurser inom sjukvård och medicinsk forskning

Att inte göra systematiska översikter av välgjorda studier skadar inte bara människors hälsa. Det kan också leda till slöseri med resurser inom vården och den medicinska forskningen. Under 1980- och 90-talen deltog exempelvis drygt 8 000 patienter i flera studier av ett nytt läkemedel mot stroke. Nederländska forskare gjorde en systematisk granskning av resultaten av dessa studier och kunde inte se några positiva effekter (se kapitel 10).¹⁷ De bestämde sig då för att titta på resultat från tidigare utförda **djurstudier** med samma läkemedel. Inte heller då fann de några positiva effekter.¹⁸ Om de ansvariga för djurförsöken och de kliniska forskarna hade granskat forskningsresultaten systematiskt vartefter de kom, skulle man sannolikt inte ha fortsatt att be alla dessa tusentals patienter delta i behandlingsstudierna. Resurserna hade hellre kunnat satsas på behandling av patienter med stroke, och på studier som hade större chans att förbättra behandlingsmetoderna. Det här exemplet är långt ifrån unikt.¹⁹

Nya forskningsrapporter bör inledas och avslutas med systematiska översikter

Rapporten från en studie²⁰ av kortisonpreparat för personer med akut traumatisk hjärnskada illustrerar hur man ska besvara **Bradford Hills** fyra frågor (se sidan 130). Forskarna förklarade att de satte igång studien för att deras systematiska översikt hade visat på en betydande osäkerhet om effekterna av denna vanliga behandling, och för att metoden uppenbarligen användes på olika sätt. De hade registrerat och publicerat forskningsprotokollen för sin studie när den inleddes. De angav vilka åtgärder de hade vidtagit för att minska risken för systematiska fel, och hur de begränsade slumpens inverkan genom att studera tillräckligt många patienter. Och de beskrev resultatet att kortisonpreparat som ges till patienter med allvarliga hjärnsador ökar dödsrisken för dessa patienter.

Sist men inte minst gav de läsarna alla belägg som behövs för att förhindra tusentals dödsfall på grund av denna vanliga behandling. De gjorde detta genom att uppdatera sin inledande systematiska översikt och väga samman tidigare studier med sina nya fynd.

SÅ BÖR FÖRFATTARE SÄTTA FYNDEN I SITT SAMMANHANG, ENLIGT REDAKTÖRERNA FÖR DEN MEDICINSKA TIDSKRIFTEN THE LANCET

Systematisk översikt

Detta avsnitt ska innehålla en beskrivning av hur författaren har sökt all vetenskaplig dokumentation. Författaren ska även ange hur kvaliteten har utvärderats, det vill säga hur urvalet har gått till och hur resultaten har vägts samman.

Tolkning

Här ska författaren ange vad studien tillför det samlade vetenskapliga underlaget när den läggs ihop med tidigare forskning.

” *Alla forskningsrapporter, oavsett om de är randomiserade eller inte, som skickas in efter den 1 augusti [...] ska i rapportens diskussionsdel värdera resultaten mot bakgrund av det samlade vetenskapliga underlaget.”*

CLARK S, HORTON R. PUTTING RESEARCH IN CONTEXT – REVISITED. LANCET 2010;376:10–11.



Viktiga budskap

- ✓ En enstaka studie är sällan tillräckligt som vetenskaplig grund för val av behandlingsmetod.
- ✓ Nyttan av olika behandlingsmetoder bör i stället bedömas med utgångspunkt från systematiska översikter av alla forskningsresultat som är tillförlitliga och relevanta.
- ✓ När systematiska översikter genomförs måste man – liksom i enskilda studier – göra vad man kan för att minska risken att systematiska och slumpmässiga fel ger missvisande resultat.
- ✓ När man inte använder systematiska översikter drabbas patienter i onödan, samtidigt som sjukvårds- och forskningsresurser slösas bort.

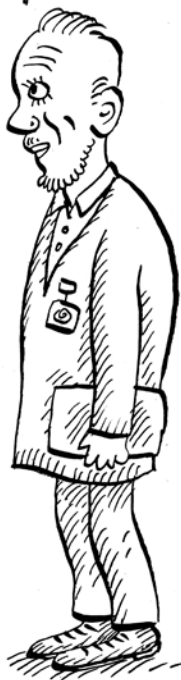
Källhänvisningar

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;332:349–60.
2. Reynolds LA, Tansey EM, eds. *Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth*. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.
3. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al*. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161–6.

5. Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
6. Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285–6.
7. Stjernsward J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondförnuft' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Kommentarer om utvecklingen av utvärdering av medicinska metoder 2009 (www.jameslindlibrary.org).
8. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
9. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.
10. Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97–106.
11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240–8.
12. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, et al. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304–12.
13. Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206–7.
14. Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
15. Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387–91.
16. McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
17. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
18. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433–8.
19. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467–77.
20. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957–9.

HAR DU NOTERAT
NÅGRA BIVERKNINGAR
KOPPLADE TILL DIN
SENASTE FORSKNINGSS-
STUDIE?

JÄ, JAG GICK
IN I VÄGGEN NÄR
JAG SKULLE VÄRVA
FÖRSÖKSPERSONER!



Kontroll av behandlings- studier: hjälp eller hinder?

Föregående kapitel har tagit upp att det alldeles för sällan görs noggranna utvärderingar av behandlingsmetoder och att det ofta råder onödigt ovisshet om effekten av olika behandlingar. Som nämnts i kapitel 5 förekommer en del attityder som hindrar vårdpersonal från att tillsammans med patienterna ta reda på mer om effekterna av olika behandlingar. Även forskningens kontrollsystem delar upp forskning och behandling. Forskning anses vara en mycket riskfylld verksamhet som kräver sträng övervakning för att få experimenten genomförda. Behandlingsval i rutinsjukvård ses däremot som mycket mindre problematiskt – trots att patienterna, som vi har konstaterat, kan utsättas för risker när behandlingar börjar användas utan att ha utvärderats alls, eller utan att ha utvärderats tillräckligt med vetenskapliga metoder.

HEM SÄGER ATT MEDICINSK FORSKNING KAN SKADA HÄLSAN?

”Diskussioner om etik i medicinsk forskning handlar ofta om hur forskningen bör kontrolleras. Men den medicinska forskningen är på många sätt hårdare reglerad än den medicinska praktiken. Tittar man på de otaliga riktlinjer som gäller medicinsk forskning är det inte konstigt om man börjar tro att forskning, precis som rökning, kan skada hälsan.”

HOPE T. *MEDICAL ETHICS: A VERY SHORT INTRODUCTION*. OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2004, S. 99.

Varför anses forskningen så riskfylld att den kräver speciella kontrollsystem, medan rutinbehandlingar (som berör långt fler patienter) inte anses kräva sådana? Vi får naturligtvis inte glömma bort att det har funnits forskare som har experimenterat med och utnyttjat patienter i eget syfte. Då och

” En del forskare genomför studier främst för att tjäna allmänhetens intressen, medan pengar eller karriärmöjligheter verkar vara det som driver andra.”

då går det snett i forskningen, så det finns en del hemska exempel. Sedan kan man ju oro sig för att några uppfattar enskilda försöksdeltagare som mindre viktiga än själva forskningsprojektet.

Situationen kompliceras ytterligare av att forskarna kan ha så olika drivkrafter. En del forskare genomför studier främst för att tjäna allmänhetens intressen, medan pengar eller

karriärmöjligheter verkar vara det som driver andra. Ibland är det svårt att avgöra vad som är forskarens motiv. Därför kan forskningen ibland verka skrämmande för en del patienter och människor i allmänhet. Det är delvis därför som forskning om hälso- och sjukvård är så hårt reglerad.

För att skydda människor från att skadas eller utnyttjas i forskningens namn finns så kallade **etikprövningsnämnder (REC, Research Ethics Committees i EU; IRB, Institutional Review Boards i USA)**. De regionala etikprövningsnämnderna prövar ansökningar om enskilda forskningsprojekt. De godkänner, begär komplettering eller avslår. Nämnderna är viktiga eftersom de har en överblick av forskningsläget och ser till att de studier som godkänns har lagts upp med försöksdeltagarnas och allmänhetens intresse för ögonen.

Ledamöterna i de regionala nämnderna bedömer många typer av **forskningsprotokoll** (forskarnas plan för vad de tänker göra) och även all information som ska ges till de tänkta försöksdeltagarna. Etikprövningsnämnderna kan kräva att forskarna ändrar studiernas uppläggning eller den information som ges till deltagarna. Utan godkännande från nämnden kan studien inte genomföras. Etikprövningsnämnderna skyddar försöksdeltagare mot onödiga risker och ska för allas räkning bevaka att forskare inte bara kan göra som de själva tycker.



ETIKPRÖVNING I SVERIGE Från den 1 januari 2004 finns det en svensk lag som säger att forskning som gäller människor ska prövas etiskt, den så kallade etikprövningslagen (SFS 2003:460). Lagen omfattar forskning på levande personer, men också forskning på avlidna och på biologiskt material från människor. Dessutom gäller den forskning som innebär hantering av känsliga personuppgifter.

Etikprövningen sker i sex regionala nämnder. De är självständiga myndigheter, indelade i två eller flera avdelningar. Minst en avdelning på varje ort prövar ärenden inom det medicinska vetenskapsområdet, det vill säga medicin, farmaci, odontologi, vårdvetenskap och klinisk psykologi.

Avdelningarna fattar självständiga beslut å nämndens vägnar. Varje avdelning leds av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare. Avdelningarna har tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem som företräder allmänna intressen. Alla ledamöter och ersättare utses av regeringen.

De regionala nämndernas kanslier ligger vid universiteten i Göteborg, Linköping, Lund, Umeå och Uppsala samt vid Karolinska institutet i Stockholm. Överklaganden och överlämnanden av ärenden ska göras till Centrala etikprövningsnämnden, som har sitt kansli hos Vetenskapsrådet i Stockholm.

KÄLLA: WWW.EPN.SE

Forskningen regleras också på många andra sätt. Lagar som specifikt gäller forskning finns i de flesta länder. Alla länder i EU måste till exempel ha lagar som följer **EU-direktivet för kliniska läkemedelsprövningar**. Direktivet anger vilka krav som gäller. Flera länder har även egna kontrollsystem som påverkar alla eller de flesta typer av forskning på hälso- och sjukvårdsområdet. Dessutom finns det många andra lagar som har betydelse för forskningen, även om de inte är särskilt inriktade på detta. De dataskyddslagar som ska skydda den personliga integriteten gäller i många länder också medicinsk forskning. I de flesta länder finns även andra instanser och myndigheter som kontrollerar forskningen.

Forskningen styrs dessutom av **yrkesetiska riktlinjer** och internationella regler. Läkare och sjuksköterskor är till exempel bundna av de etiska regler

som deras respektive yrkesorganisationer har tagit fram. De riskerar att förlora sin legitimation eller att utsättas för andra sanktioner om de bryter mot dessa regler. Internationella deklARATIONER, som **Världsläkarförbundets Helsingforsdeklaration**, fastställer standarder och har ofta mycket stort inflytande även om de inte är juridiskt bindande. Den svenska etikprövningslagen bygger till stor del på Helsingforsdeklarationen.

Fungerar kontrollsystemen så som det är tänkt?

Den starka kontrollen kan kännas betryggande. Dagens regelsystem ställer dock mycket högre krav på den som vill studera en behandlingsmetod än på den som tänker erbjuda den till patienter i den dagliga vården. I många länder är systemet så komplicerat, med lagar, myndigheter, yrkesetiska riktlinjer och liknande, att processen kan kännas övermäktig och tidskrävande. En forskare kan behöva få flera godkännanden från olika håll och ställs ibland inför motstridiga krav.

Systemet som helhet kan dessutom hämma och försinka insamling av uppgifter som skulle kunna göra hälso- och sjukvården säkrare för alla. Även om exempelvis dataskyddslagar och sekretessregler har skapats med de bästa avsikter, så har systemet gjort det mycket svårt för forskare att samla in rutinmässiga data från patientjournaler, information som skulle kunna bidra till att hitta biverkningar. För forskare som planerar kliniska studier kan det ta flera år från idé till rekrytering av den första patienten, och även i det skedet kan rekryteringen till studien fördröjas av olika kontrollbestämmelser.

I DEN BÄSTA AV VÄRLDAR



*I den bästa av världar skulle vi, så långt det lät sig göra, samla in **anonymiserade data** om behandlingsutfall och jämföra dessa med läkemedelshistoriken. Bara de som tycker att deras egen integritet är viktigare än andra människors hälsa skulle undantas [...] I den bästa av världar skulle alla patienter som behöver behandling, i de fall där det verkligen är oklart vilken behandling som är bäst, snabbt och enkelt lottas till någon av dessa och sedan skulle man registrera händelseutvecklingen. I den bästa av världar skulle detta förhållningssätt vara så inarbetat, och*

uppfattas som en så självklar del av hälso- och sjukvården, att ingen patient skulle ägna det en tanke.”

GOLDACRE B. PHARMACO-EPIDEMIOLOGY WOULD BE FASCINATING ENOUGH EVEN IF SOCIETY DIDN'T MANAGE IT REALLY REALLY BADLY. THE GUARDIAN, 17 JULI 2010. WWW.BADSCIENCE.NET/2010/07/PHARMACO-EPIDEMIOLOGY-WOULD-BE-FASCINATING-ENOUGH- EVEN-IF-SOCIETY-DIDN'T-MANAGE-IT-REALLY-REALLY-BADLY

Detta innebär i praktiken att behandlare kan ge oprövade behandlingar till patienter, så länge patienterna samtycker och behandlingen ges inom ramen för "rutinmässig" hälso- och sjukvård. Om man å andra sidan vill göra en studie av samma behandlingar för att utvärdera dem grundligt, krävs det en särskild process för att få godkännande. Detta betyder att läkare som arbetar med patienter kanske avstår från att bedriva nödvändig forskning, för att i stället fortsätta ge patienterna behandlingar utan att behöva ta itu med eventuell ovisshet om effekterna (se kapitel 5).

Kritiker menar att kontrollsystemen för forskningen har blivit så inriktade på risker och på att skydda deltagarna i vetenskapliga studier att de har blivit överbeskyddande. Systemen tar inte hänsyn till att patienter och allmänhet i allt högre grad deltar aktivt i forskningsprocessen (se kapitel 11). Men det finns ett tecken på att förändringar kan vara på väg. Kontrollinstanserna börjar inse att det kan skapa onödiga problem att i forsknings-etiska sammanhang dra alla studier över en kam. I Storbritannien håller man nu på att utvärdera tillvägagångssätt för "**anpassad granskning**" för att se om det går att använda en förenklad, snabbare och säker process utan att några viktigare etiska invändningar uppstår.

ETISK SLAGSIDA



*Om en läkare prövar ut en ny behandling i avsikt att studera den grundligt, utvärdera utfallet och sedan publicera resultatet bedriver han eller hon forskning. Deltagarna i denna forskning anses behöva särskilt skydd. Protokollet måste granskas av Institutional Review Board, IRB [motsvarar etikprövningsnämnder i Europa]. **Formuläret för informerat samtycke** granskas noga och det finns en risk att forskningsprojektet inte godkänns. Läkaren kan ändå använda denna nya behandling på sina patienter utan avsikt att studera den, bara för att han eller hon tror att den ska komma dem till nytta. Men i den situationen är testet av den nya behandlingen inte forskning, det behöver inget godkännande från IRB. Man kan tycka att patienterna i den andra situationen (de som inte*

ingår i ett forskningsprojekt) utsätts för mycket större risker än patienterna i den första situationen (de som ingår i regelrätt klinisk forskning). Dessutom förefaller läkaren i det första fallet vara etiskt sett mer beundransvärd. Där utvärderar läkaren behandlingen, medan läkaren i det andra fallet behandlar patienterna med en metod som han eller hon gissar är bra. Men eftersom de etiska regler som ska skydda patienterna inriktas på kunskapsutveckling, kontrollerar de bara den ansvarstagande forskaren, inte den ansvarslösa äventyraren.”

LANTOS J. ETHICAL ISSUES – HOW CAN WE DISTINGUISH CLINICAL RESEARCH FROM INNOVATIVE THERAPY? AMERICAN JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY 1994;16:72–75.

Information och samtycke

Kraven på information om och samtycke till studier är en av kontrollsystemets metoder som kan tyckas snarare motverka än främja forskning som kan skingra osäkerhet om medicinska behandlingar. Det är viktigt och etiskt riktigt att ta hänsyn till *alla* som för ögonblicket får behandling och inte bara till det fåtal som deltar i jämförande studier.¹ Många menar att de principiella kraven på så kallat informerat samtycke till behandling borde gälla oavsett om behandlingen erbjuds inom eller utanför ramen för regelrätta behandlingsstudier. För att patienterna ska kunna fatta ett beslut som stämmer med deras egna värderingar och preferenser borde de få så mycket information som de önskar och vid en tidpunkt som de själva väljer.

När en behandling erbjuds eller förskrivs i en vanlig behandlingssituation accepterar man att människor har olika preferenser och behov, och att dessa kan förändras med tiden. Man är också införstådd med att människor vill ha olika mycket och olika typ av information, men också att deras förmåga att ta till sig all information på den tid som finns till förfogande, liksom deras grad av oro och rädsla, skiljer sig åt. Vårdpersonalens uppgift är att vara lyhörd och känslig för patienternas önskemål och att hjälpa dem att välja den behandling som passar bäst vid en given tidpunkt. I den svenska patientskyddslagen (2010:659) anges att: ”hälso- och sjukvårdspersonalen ska utföra sitt arbete i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet”. Men som vi tidigare har nämnt, verkar ”beprövad erfarenhet” lämna utrymme för behandlingar som har ett bräckligt veten-

skapligt underlag. Något som patienterna inte alltid får veta när de erbjuds behandlingen.

I forskningssammanhang är det emellertid annorlunda. Där styrs informationsförmedlingen av kontrollorgan som ställer krav på att så mycket relevant information som möjligt ska förmedlas vid den tidpunkt då de tänkta deltagarna tillfrågas om de vill vara med i en studie. Detta kan väcka upprördhet, frustration eller rädsla hos den som helst vill "låta doktorn bestämma", något som kan skapa problem.² Samtidigt är det viktigt att patienter ges möjlighet att vara delaktiga i beslut, inte bara i forskningssammanhang.

VET LÄKARE VAD PATIENTER VILL VETA?



Det som saknas i diskussionen om informerat samtycke är frågor som: Vad är det patienten egentligen uppfattar? Vilken information vill patienten ha? Hur bemöter man patienter som vill veta så lite som möjligt? Väldigt lite arbete läggs ner på att utvärdera hur patienter uppfattar den information de får. Den behandlande läkaren tycker ofta att det är svårt att veta hur mycket som patienterna och deras anhöriga har förstått av den information som förmedlats. Förståelsen påverkas av vem som har förmedlat informationen, hur den har lagts fram samt hur mycket tid eller utrymme patienten behöver för att kunna smälta informationen. En förmyndaraktig hållning är inte acceptabel i sjukvården. Det som är centralt och kännetecknande för ett gott hälso- och sjukvårdsarbete är ett sunt förhållningssätt, att man förklarar saker och ting klart och tydligt, att man anpassar det man säger till det patienten tycks vilja veta samt att man kontrollerar hur mycket patienten har förstått."

GILL R. HOW TO SEEK CONSENT AND GAIN UNDERSTANDING. *BMJ* 2010;341:C4000.

Den kliniska prövningen av koffeinbehandling av för tidigt födda barn (som togs upp i kapitel 5) är ett bra exempel på risken med att kräva att tänkbara försöksdeltagare ska få så mycket information som möjligt. Koffeinstudien omfattade drygt 2 000 för tidigt födda barn över hela världen och tog ett år längre än beräknat eftersom rekryteringen till studien gick så långsamt. Särskilt långsamt gick det i Storbritannien, och flera center drog sig ur studien för att godkännandeprocessen tog så lång tid. Dessutom krävde etikprövningsnämnderna att föräldrarna skulle informeras om att koffein kan leda till kramper hos spädbarn, trots att denna kompli-

kation bara hade uppstått efter en dos som var två till sju gånger högre än dosen som gavs i studien. Föräldrarna ställdes alltså inför uppgifter som kunde verka skrämmande, som de antagligen inte efterfrågade och som de troligen inte hade fått om koffein hade varit en rutinbehandling.

Det finns få belägg för att de vanliga systemen för forskningskontroll gör mer nytta än skada.³ Det underlag som finns i ämnet ger viss anledning till oro. Det finns exempel på en behandling som måste ges omedelbart, i en akut situation, där en obligatorisk "ritual" med skriftligt informerat samtycke kan ha lett till dödsfall, samtidigt som effekterna av behandlingen har undervärderats.⁴

Att inhämta skriftligt samtycke skulle alltså i vissa fall kunna göra mer skada än nytta. I likhet med andra välmentade insatser bör effekterna av detta utvärderas mycket noga. De allvarliga risker som vi har varit inne på kunde ha påvisats för flera decennier sedan om den forskningsetiska miljön hade tagit på sig ansvaret att ta fram hållbara och välgrundade fakta om fördelarna och nackdelarna med sådana åtgärder.

Håller man med om att tillit mellan läkare och patient utgör grunden för ett bra besök, är det rimligt att tänka sig att läkaren anpassar den information som ges till eventuella försöksdeltagare, och inte slaviskt måste följa stränga och standardiserade regler. Men som forskningens kontrollsystem fungerar idag, är läkarna inte fria att avgöra hur de ska informera patienterna om forskningsprojekt. Dessutom tycker många att det är svårt att tala om den osäkerhet som är förknippad med all forskning. Som nämnts i kapitel 5 kan det kännas obekvämt att säga att man inte vet vilken behandling som är bäst, och många patienter vill inte höra detta. Både läkare och patienter behöver en bättre bild av medicinens kunskapsluckor och varför forskning behövs (se kapitel 11).

EN AKADEMISK KONVENTION?



För tolv år sedan övergick jag från att vara läkare till att bli patient när jag vid 33 års ålder fick veta att jag hade bröstcancer. Jag höll just då på med min doktorsavhandling om svårigheterna med att använda randomiserade kontrollerade studier för att utvärdera behandlingseffekter inom mitt eget fackområde (tandreglering). När jag fördjupade mig i ämnet började jag inse fördelarna med att delta i kliniska prövningar och, ironiskt

nog, hur lite man vet om behandling av yngre kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium. När jag fick diagnosen frågade jag därför läkaren om det fanns några sådana studier som jag kunde delta i. Hans svar blev en chock. Han sa att jag "inte fick låta akademiska konventioner hindra mig från att få den behandling som var bäst för mig". Men vad var den bästa behandlingen? Jag visste det absolut inte, och jag visste också att läkarvetenskapen frågade sig vad som var den optimala behandlingen av bröstcancer i tidigt stadium hos kvinnor under femtio år. Så vad skulle jag göra?"

HARRISON J. TESTING TIMES FOR CLINICAL RESEARCH. LANCET 2006;368:909–10.

Vad kontrollsystemen missar

Kontrollsystemen ställer visserligen stora krav på forskaren innan en studie inleds, men det är påfallande många faktorer som systemen inte reglerar alls eller reglerar dåligt. I många fall ställs det låga krav på att forskarna visar att de planerade studierna verkligen behövs. De behöver till exempel inte visa att de noggrant har gått igenom befintliga studier innan de ger sig in i nya forskningsprojekt (se kapitel 8 om varför det är så viktigt med systematiska översikter).

Dessutom gäller kontrollåtgärderna främst studiens inledningsfas, med inriktning på försöksdeltagarna. Men när studierna väl pågår övervakas de ibland förvånansvärt lite, och inte heller kontrollerar man att forskarna publicerar resultaten direkt (om de alls gör det) när studien är klar eller att de anger på vilket sätt fynden har bidragit till minskad osäkerhet.

VAD KONTROLLSYSTEMEN BÖR GÖRA

” Om etiker och andra vill ha något att kritisera i kliniska prövningar så borde de fokusera på vetenskapliga brister, överflödiga upprepningar och inte minst oförsvarliga avgränsningar samt obefogat och orimligt resursutnyttjande. Den aktuella debatten missar poängen genom att ingen tar upp syftet med vetenskapliga studier – att se till att de behandlingsmetoder vi använder är säkra och fungerar bättre än alternativen. Det finns inga genvägar i etiken – lika lite som i klinisk forskning.”

ASHCROFT R. GIVING MEDICINE A FAIR TRIAL. BMJ 2000;320:1686.

Människor som får frågan om de vill delta i en undersökning om behandlingseffekter måste kunna lita på att studien är värdefull och att deras medverkan är viktig. Kontrollsystemen borde kunna ge ett starkare skydd i båda dessa avseenden, och undanröja onödiga hinder för att bedriva god forskning om sådant som spelar roll för patienterna. Det finns en växande insikt om att behandlingsstudier är något som rör alla. Patienter och allmänhet tar nu tillfället i akt att engagera sig i hur forskningsprojekt planeras och genomförs (se kapitel 11). De kommer att göra sig hörda i diskussionen om de problem som finns i forskningens kontrollsystem.



Viktiga budskap

- ✓ Kontrollsystemen för forskning är komplicerade.
- ✓ Systemen riskerar att i vissa fall försvåra rättvisande behandlingsstudier som kan göra vården bättre.
- ✓ De regelverk som finns i många länder borde innebära skärpta krav på att visa att planerade studier är verkligt nödvändiga.
- ✓ Kontrollsystemen ställer ibland låga krav på övervakning och uppföljning av godkända forskningsprojekt.

Källhänvisningar

1. Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266–75.
2. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al*. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650–6.
3. Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395–404.
4. Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al*. Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071–2.



Forskning – bra, dålig eller onödig

I tidigare kapitel har vi betonat att behandlingsstudier måste utformas på ett noggrant sätt och besvara frågor som har betydelse för patienter och allmänhet. Även om resultatet inte alltid blir som man önskar, har undersökningen ändå lett till viktiga insikter och minskad osäkerhet.

Mycket av den forskning som utförs på hälso- och sjukvårdsområdet är bra – och studierna blir allt bättre i takt med att de följer regler för utformning och rapportering.¹ Men av olika skäl genomförs och publiceras fortfarande en del dålig eller onödig forskning. Även om forskare älskar att upprepa att ”det behövs mer forskning”, borde de hellre utföra färre men verkligen välmotiverade studier utifrån patienternas behov. I det här kapitlet kommer vi att utforska detta närmare.

Bra forskning

Stroke

Stroke är en av de vanligaste orsakerna till att patienter dör eller får långvarig funktionsnedsättning. Mellan en och två av sex drabbade dör efter sin första stroke, medan fyra av sex dör när de drabbas av ytterligare en. En av orsakerna till stroke är förträngning (stenos) i halspulsådern som förser hjärnan med blod. Fettinlagringar på kärlväggarnas insidor kan ibland lossna och täppa till mindre sidokärl och på det sättet orsaka stroke. På 1950-talet började man inom hjärt- och kärl kirurgin använda en metod

som kallas **endarterektomi** (där man skalar bort den vävnad som förtränger eller täpper till kärlet) för att avlägsna sådana fettavlagringar. Man hoppades att på så sätt kunna minska risken för stroke. Men som vid alla typer av operationer medför ingreppet också risker för komplikationer.

Endarterektomi var en metod som ökade i popularitet, men det var inte förrän på 1980-talet som randomiserade studier inleddes för att utvärdera risker och nytta med operationsmetoden. Den kunskapen skulle naturligtvis kunna få avgörande betydelse för både patienter och läkare. Två välgjorda studier – en i Europa och en i Nordamerika – gjordes med patienter som redan hade symtom på förträngning av halspulsådern (lindrig stroke eller övergående, strokeliknande symtom). Syftet var att jämföra operation med den bästa icke-kirurgiska behandlingen. Flera tusen patienter deltog i dessa långsiktiga studier. Resultaten publicerades på 1990-talet. De visade att operationsmetoden ledde till minskad risk för stroke och död, men att resultatet varierade beroende på graden av förträngning i halspulsådern. För patienter med relativt små förträngningar fanns det risk att operation skulle göra skada, eftersom själva ingreppet kan medföra stroke. Dessa viktiga fynd fick direkta följder för behandlingen av patienterna.^{2,3}

Havandeskapsförgiftning

Ett annat lysande exempel på god forskning gäller gravida kvinnor. Globalt sett dör cirka 600 000 kvinnor varje år på grund av komplikationer i samband med graviditeten. De flesta av dödsfallen sker i utvecklingsländer, och många hänger samman med de krampanfall som kan uppstå vid havandeskapsförgiftning. **Havandeskapsförgiftning** är ett livshotande tillstånd för både mor och barn. De vanligaste första tecknen hos kvinnan innan tillståndet har blivit allvarligt är högt blodtryck och protein i urinen, så kallad **preeklampsi**.

År 1995 visade forskning att intravenös tillförsel av **magnesiumsulfat**, en enkel och billig medicin, kunde förebygga krampanfall hos kvinnor med havandeskapsförgiftning. Samma studie visade också att magnesiumsulfat var bättre än andra **krampförebyggande läkemedel (antikonvulsiva medel)**, bland annat ett som var mycket dyrare än de andra. Forskarna visste därför att det var viktigt att undersöka om magnesiumsulfat förhindrar kramper hos kvinnor med havandeskapsförgiftning.

Den så kallade **Magpie-studien** utformades för att besvara den här frågan. Det var en stor och viktig undersökning av drygt 10 000 gravida kvinnor med havandeskapsförgiftning som omfattade 33 länder över hela världen. Förutom vanlig medicinsk omvårdnad fick hälften av kvinnorna en injektion med magnesiumsulfat och den andra hälften fick en injektion med placebo. Resultaten från Magpie-studien var tydliga och övertygande och visade att magnesiumsulfat mer än halverade risken för kramper. (Däremot kunde man inte visa att dödligheten hos kvinnorna eller barnens liv påverkades signifikant varken akut eller långsiktigt.) Förutom lindriga biverkningar tycktes magnesiumsulfat inte heller skada vare sig mor eller barn.^{4,5}

MIN ERFARENHET AV MAGPIE

Clair Giles, deltagare i Magpie-studien:



Jag var väldigt glad över att få vara med i en så viktig studie. Jag började svullna upp i vecka 32 och det blev bara värre och värre. Till slut fick jag diagnosen havandeskapsförgiftning och lades in på sjukhus i vecka 38. Jag förlöstes med kejsarsnitt och tack och lov blev både mitt barn och jag helt bra igen. Havandeskapsförgiftning är skrämmande och jag hoppas verkligen att resultatet av undersökningen kommer att hjälpa andra kvinnor som befinner sig i samma situation!

MRC NEWS RELEASE. MAGNESIUM SULPHATE HALVES RISK OF ECLAMPSIA AND CAN SAVE LIVES OF PREGNANT WOMEN. LONDON: MRC, 31 MAJ 2002.

Hivinfektion hos barn

God forskning har också haft stor betydelse för barn infekterade med **hiv** (humant immunbristvirus), det virus som orsakar **aids**. I slutet av 2009 visade siffror från **UNAIDS** (FN:s samlade program mot hiv/aids) att uppskattningsvis 2,5 miljoner barn i världen hade hivinfektion, varav 2,3 miljoner i länder söder om Sahara i Afrika. Varje timme dör cirka 30 barn i aids.⁶ Bakterieinfektioner som hänger samman med att barnets **immunsystem** är försvagat, till exempel **lunginflammation**, är en vanlig dödsorsak. **Trimetoprim plus sulfametoxazol**, så kallad **trimetoprim-sulfa** eller **trim-sulfa**, är ett lättillgängligt och billigt antibiotikapreparat som har använts i många år för att behandla barn och vuxna med lunginflammation utan aids. Studier av vuxna med hiv har också visat att trimetoprim-sulfa minskar förekomsten av andra komplikationer efter bakterieinfektioner.⁷

När preliminära resultat visade att även infektionerna hos hivsmittade barn kunde minskas, gick en grupp brittiska forskare samman med kollegor i Zambia i en stor studie för att utvärdera effekterna av trimetoprim-sulfa som en möjlig förebyggande behandling. Studien, som inleddes 2001 och skulle pågå ett par år, omfattade drygt 500 barn och jämförde antibiotikapreparatet med placebo. Tidigare än väntat visade studien att läkemedlet minskade antalet aidsrelaterade dödsfall med 43 procent (74 dödsfall i gruppen som fick trimetoprim-sulfa jämfört med 122 i placebo-gruppen) och även minskade behovet av sjukhusvård. När detta stod klart, rekommenderade undersökningens oberoende granskningskommitté att studien skulle avbrytas.

En direkt följd blev att alla barn i studien fick trimetoprim-sulfa på initiativ av de zambiska myndigheterna. En mer omfattande konsekvens var att **WHO** och **UNICEF** omedelbart ändrade sina läkemedelsråd för hivsmittade barn.^{8,9}

Dessa organisationer rekommenderar fortfarande trimetoprim-sulfa som en billig, livräddande och säker behandling för denna grupp av barn.¹⁰

Dålig forskning

Psykiatriska sjukdomstillstånd

Tyvärr är inte all forskning relevant eller välgjord. Vi kan ta exemplet med det plågsamma tillstånd som kallas **tardiv dyskinesi**. Detta är en allvarlig bieffekt som kan uppstå när man under lång tid använder så kallade **neuroleptika (antipsykotiska läkemedel)**, som förskrivs vid psykiska sjukdomar, särskilt schizofreni. De tydligaste tecknen på tardiv dyskinesi är upprepade, ofrivilliga ansiktsrörelser – man grimaserar, smackar, sticker ut tungan eller suger in och blåser upp kinderna. Ibland uppstår också ryckningar i händer och fötter. En av fem patienter som behandlas med äldre typer av neuroleptika i mer än tre månader får den här typen av biverkningar.

På 1990-talet började en grupp forskare att systematiskt undersöka vilka behandlingar som hade använts mot tardiv dyskinesi under de senaste 30 åren. När de skrev om detta 1996 hade de blivit ganska överraskade över att ha funnit cirka 500 randomiserade studier omfattande 90 olika läkemedelsbehandlingar. Ändå hade ingen av studierna kommit fram till några användbara resultat. Vissa av dem gällde för få patienter för att resultatet skulle bli tillförlitligt. Andra avsåg så kort tids behandling att resultatet blev meningslöst.¹¹

Samma forskargrupp publicerade senare en omfattande översikt av innehåll och kvalitet i randomiserade studier på schizofreniområdet. Resultatet av deras granskning av 2 000 studier var nedslående. Läkemedel har utan tvivel hjälpt personer med **schizofreni** i vissa avseenden. Numera kan de flesta till exempel ha ett eget boende eller fungera ute i samhället. Men de flesta läkemedelsstudier på 1990-talet (och än idag) gäller patienter på sjukhus, och man vet inte om resultaten är giltiga även för öppenvården. Dessutom upptäckte forskargruppen en anmärkningsvärd variation i metoder för att mäta behandlingsresultat. Över 600 behandlingar hade testats, i första hand läkemedel, men även exempelvis **psykoterapi**. Studierna hade använt

640 olika mätmetoder för att skatta resultaten, och 369 av dessa hade bara använts en gång. Det blev därför mycket svårt att urskilja mönster, och omöjligt för patienter och

” Nya läkemedel jämfördes ofta med alldeles för höga doser av äldre läkemedel med välkända biverkningar, trots att det fanns preparat som patienterna tålde bättre – jämförelser som blir uppenbart missvisande.”

läkare att tolka resultaten. Genomgången visade på en rad andra problem också, bland annat att många studier var för små eller för kortvariga för att ge användbara resultat. Nya läkemedel jämfördes ofta med alldeles för höga doser av äldre läkemedel med välkända biverkningar, trots att det fanns preparat som patienterna tålde bättre – jämförelser som uppenbart blev missvisande. Författarna till översikten drog slutsatsen att ett halvt sekel av bristfälliga, kortvariga och irrelevanta studier lämnar stort utrymme för välplanerade och välgjorda studier med kompetent rapportering.¹²

Epiduralbedövning under värkarbetet

Att det är viktigt att utvärdera behandlingsresultat ur patienternas synvinkel blir smärtsamt tydligt när man granskar de tidiga studierna av **ryggbedövning** (så kallad **epiduralbedövning**) som smärtlindring för kvinnor som föder barn. På 1990-talet gjordes en genomgång av kontrollerade studier av ryggbedövning kontra andra typer av smärtlindring. Forskarna gjorde bedömningen att knappt 600 av alla miljontals kvinnor som hade erbjudits ryggbedövning under de föregående 20 åren tycktes ha deltagit i någorlunda rättvisande studier där ryggbedövning jämfördes med andra typer av smärtlindring. De fann nio jämförande undersökningar som kunde analyseras på ett tillförlitligt sätt. Jämförelserna handlade huvudsakligen om halterna av hormoner och andra ämnen som ansågs kunna tyda på stress under förlossningsarbetet. Även följderna för barnen hade undersökts. Men bara två av studierna gällde kvinnornas smärta. De flesta studier av ryggbedövning hade med andra ord inte undersökt något av det absolut viktigaste, nämligen hur effektiv smärtlindringen var för den födande kvinnan.¹³

Onödig forskning

Andnöd hos för tidigt födda barn

En del forskningsprojekt är varken bra eller dåliga, utan bara onödiga. Ett exempel på sådan forskning gäller för tidigt födda barn. Lungorna hos dessa barn är ofta inte färdigutvecklade, vilket gör att de riskerar att drabbas av livshotande komplikationer, exempelvis **andnödssyndrom**. Det fanns i början av 1980-talet mycket tydliga bevis för att behandling med kortisonpreparat av gravida kvinnor som riskerade att föda för tidigt minskade förekomsten av andnödssyndrom och död hos nyfödda. Trots detta fortsatte man under ytterligare ett årtionde att i studier jämföra kortisonpreparat med placebo eller ingen behandling alls. Hade man gjort en systematisk översikt av tidigare studier och dessutom en metaanalys (se kapitlen 7 och 8) skulle nog många av de senare studierna aldrig ha gjorts – det samlade vetenskapliga underlaget skulle ha visat att de helt enkelt inte behövdes. De här onödiga undersökningarna medförde alltså att hälften av försöksdeltagarna inte fick verkningsfull behandling.

Stroke

Ännu ett exempel på onödig forskning till följd av att resultat från tidigare studier inte hade sammanställts, gäller behandling av stroke med läkemedlet **nimodipin** (tillhör en läkemedelsgrupp som kallas **kalciumantagonister**). Om man kunde begränsa graden av **hjärnskada** hos patienter som drabbas av stroke, skulle det innebära minskad risk för funktionsnedsättning. Efter att försök på djur gett lovande resultat i början av 1980-talet, prövades nimodipin på patienter som fått stroke. År 1988 publicerades en klinisk studie av patienter med stroke. Resultatet pekade på att medlet kunde göra nytta, men resultaten från flera andra kliniska studier med nimodipin och andra kalciumantagonister var motstridiga. När man 1999 gjorde en systematisk genomgång av all dokumentation från de kliniska studier som utförts och som omfattade nästan 8 000 patienter fann man inga positiva effekter av läkemedlet (se kapitel 8).¹⁴ Det hade ju verkat som om behandling med nimodipin byggde på god vetenskaplig grund, så hur kunde detta hända?

Utifrån studierna av patienter granskades fynden från **djurstudierna** för första gången. Först när djurstudierna utvärderades systematiskt stod

det klart att dessa överlag hade lagts upp felaktigt, att resultaten innehöll systematiska fel och därför inte var tillförlitliga. Det hade med andra ord aldrig funnits tillräckliga skäl att utföra några studier alls av människor med stroke.¹⁵

”Först när djurstudierna utvärderades systematiskt stod det klart att dessa överlag hade lagts upp felaktigt ... och därför inte var tillförlitliga. Det hade med andra ord aldrig funnits tillräckliga skäl att utföra några studier alls av människor med stroke.”

Aprotinin: effekt på blödning under och efter kirurgiska ingrepp

Forskningsfonder, akademiska institutioner, forskare, etikprövningsnämnder och vetenskapliga tidskrifter är alla medskyldiga till att onödig forskning bedrivs (se kapitel 9). Som vi förklarade i kapitel 8, och som de första två exemplen på onödig forskning visar, är det viktigt att inte planera

eller bedriva nya studier innan man systematiskt har utvärderat resultaten av redan genomförda studier.

År 2005 publicerades en analys av de kontrollerade studier som utförts av läkemedlet **aprotinin**, som minskar **blödningar** under och efter operation. Den visade att man hade fortsatt att utföra kontrollerade prövningar, trots att det sedan länge fanns hållbar vetenskaplig dokumentation för

” **När analysen gjordes 2005 hade rapporter från 64 studier publicerats. Men redan efter den tolfte studien, publicerad 1992, hade man visat ett statistiskt tydligt resultat.** ”

att medlet minskade behovet av **blodtransfusioner**.¹⁶ När analysen gjordes 2005 hade rapporter från 64 studier publicerats. Men redan efter den tolfte studien, publicerad 1992, hade man visat ett statistiskt tydligt resultat. Mellan 1987 och 2002 hade andelen relevanta tidigare rapporter

som citerades i efterföljande rapporter minskat från hela 33 procent till endast 10 procent i de senaste rapporterna. Bara 7 av de påföljande 44 rapporterna refererade till den största undersökningen (som var 28 gånger större än studiernas medianstorlek). Ingen av rapporterna refererade till de systematiska översikter av dessa studier som publicerats mellan 1994 och 1997.

Författarna till den systematiska översikten betonar att det är meningen att forskningsresultat ska samlas in fortlöpande och läggas samman (det vill säga att processen ska vara **kumulativ**), men många forskare gör inte detta på ett vetenskapligt sätt. Varken när de lägger upp nya studier eller redovisar resultaten tar de hänsyn till befintlig kunskap från systematiska översikter (se kapitel 8).

Men i fallet aprotinin fanns det fler studier som förbisågs: studier som visade biverkningar. Se rutan på nästa sida.



VARFÖR UTNYTTJADE MAN INTE KUNSKAPEN? Det är inte bara randomiserade studier som är värdefulla för vården och patienterna. När det gäller biverkningar kan det vara särskilt viktigt att även beakta andra typer av studier. I fråga om läkemedlet aprotinin gjordes länge misstaget att enbart ta hänsyn till randomiserade studier. Trots att det fanns stora så kallade **kohort-** och **fall-kontrollundersökningar** som visade att läkemedlet ökade risken för njursvikt och död, litade många på en översikt av små randomiserade studier som inte hade påvisat sådana fall. Forskarna valde att fortsätta med en större randomiserad kontrollerad studie som fick avbrytas i förtid på grund av dödsfall. Liv hade sannolikt kunnat räddas om man hade tagit de studier som fanns på större allvar och mer kritiskt hade granskat översikten som bara byggde på små randomiserade studier.

ROSÉN M. THE APROTININ SAGA AND THE RISKS OF CONDUCTING META-ANALYSES ON SMALL RANDOMISED CONTROLLED TRIALS - A CRITIQUE OF A COCHRANE REVIEW. BMC HEALTH SERV RES. 2009;19:34.

Felriktad prioritering av forskning

De flesta organisationer som stöder biomedicinsk forskning och de flesta forskare som utför studierna har samma tydliga målsättning: att bidra med fakta som förbättrar människors hälsa. Men hur många av de miljontals biomedicinska forskningsrapporter som publiceras varje år bidrar verkligen till detta goda syfte?

Frågor som är viktiga för patienterna

Några forskare i Bristol i Storbritannien bestämde sig för att ställa följande grundläggande fråga: "Hur ofta gäller forskningen om **knäledsartros** frågor som är viktiga för patienterna och deras behandlare?"¹⁷ Först ställde de samman fyra **fokusgrupper** bestående av patienter, reumatologer, sjukgymnaster respektive allmänläkare. Grupperna var eniga om att de inte ville ha fler sponsrade studier av läkemedelsbolag där ytterligare en icke-steroid inflammatorisk medicin (så kallad **NSAID**, en läkemedelsgrupp som bland annat omfattar **ibuprofen**) jämfördes med placebo. I stället för läkemedelsprövningar ville patienterna ha noggranna tester av sjukgymnastiska be-

handlingsmetoder och kirurgiska ingrepp. De efterlyste också utvärderingar av metoder för patientundervisning och bättre metoder för att hantera detta kroniska, funktionsnedsättande och ofta smärtsamma sjukdomstillstånd. Eftersom sådana behandlingsmetoder och strategier är betydligt mindre kommersiellt intressanta lämnas de ofta därhän.

Om man skulle göra liknande genomgångar på andra områden, skulle man då se samma glapp mellan frågeställningar som är viktiga för patienter och behandlare och sådana som forskare arbetar med? Ja, sannolikt. Tyvärr verkar detta snarare vara regel än undantag.^{18,19,20,21}

Det är sällan som små förändringar av ett läkemedels sammansättning innebär att det får väsentligt nya och bättre effekter. Ändå är det den typen av studier som dominerar forskningen om behandlingsmetoder. Detta gäller inte bara artros utan även andra kroniska sjukdomstillstånd. Vilket slöseri med resurser!

Vem bestämmer vilka studier som ska genomföras?

Det är uppenbart att situationen inte är bra, men hur har det blivit så? Ett skäl är att forskningens inriktning påverkas av omgivningen.²² Läkemedelsindustrin, till exempel, utför studier inte bara för att uppfylla myndigheternas krav utan också i syfte att öka sina vinster och därmed uppfylla sitt ansvar gentemot aktieägarna. Ansvaret gentemot patienter och behandlare kommer då ofta i andra hand. Affärsverksamheten bestäms av de stora marknaderna – till exempel kvinnor som funderar på att påbörja

”Läkemedelsindustrin utför studier inte bara för att uppfylla myndigheternas krav utan också i syfte att öka sina vinster och därmed uppfylla sitt ansvar gentemot aktieägarna.”

hormonbehandling eller människor som har ont eller är deprimerade, ångestfyllda eller olyckliga. Ändå har denna kommersiellt styrda verksamhet sällan lett fram till nya, viktiga behandlingsmetoder, inte ens för sjukdomar där det finns en **”massmarknad”**. I stället

har industrin framställt läkemedelsvarianter med i stort sett samma effekt som läkemedel som redan finns på marknaden, men som är tillräckligt annorlunda för att få ett eget patent, så kallade **”me-too”-läkemedel**. Det

här påminner om den tiden då det enda bröd som fanns att köpa i livsmedelsaffärerna var en oändlig mängd olika typer av vit, skivad formfranska. Inte undra på att läkemedelsindustrin lägger ner mer pengar på marknadsföring än på forskning.

KONSEKVENSERNA AV ME-TOO-LÄKEMEDEL I KANADA

” I British Columbia förklarades större delen (80 procent) av den kostnadsökning för läkemedel som skedde mellan 1996 och 2003 av att läkarna skrev ut nya så kallade **me-too-läkemedel**, med i stort sett samma effekt som de billigare läkemedel som fanns före 1990. De stigande kostnaderna för att använda dessa läkemedelsvarianter, som var betydligt dyrare än de väl prövade konkurrenterna, förtjänar en noggrann granskning. En liknande metod för prissättning av läkemedel som används i Nya Zeeland skulle kunna ge besparingar och frigöra resurser som kan användas på annat håll inom hälso- och sjukvården. I British Columbia kunde man till exempel ha sparat 350 miljoner kanadensiska dollar (26 procent av totalkostnaden för receptbelagda läkemedel) om hälften av de me-too-läkemedel som skrevs ut 2003 hade prissatts så att de äldre alternativen hade kunnat konkurrera. Denna besparing hade betalat lönerna för mer än tusen nya läkare.

Om man utgår från att de 20 globalt sett mest sålda läkemedlen omfattar nya patenterade varianter av läkemedel i väl etablerade läkemedelsgrupper [...] blir me-too-läkemedlens andel av utgifterna troligen alltmer dominerande i de flesta utvecklade länder.”

MORGAN SG, BASSETT KL, WRIGHT JM, ET AL. 'BREAKTHROUGH' DRUGS AND GROWTH IN EXPENDITURE ON PRESCRIPTION DRUGS IN CANADA. *BMJ* 2005;331:815-6.

Men hur gör företagen för att övertyga förskrivarna om att använda nya produkter i stället för de billigare alternativ som redan finns? En vanlig metod är att beställa många små forskningsprojekt som visar att de nya medicinerna är bättre än att inte ge någon medicin alls, samtidigt som man inte gör några studier för att undersöka om de nya medlen är bättre än de existerande. Tyvärr är det inte svårt för läkemedelsindustrin att hitta läkare som är beredda att låta sina patienter delta i sådana meningslösa projekt. Och samma läkare skriver sedan ofta ut de produkter som prövats på det här sättet.²³ Problemet förvärras ofta av att läkemedelsmyndigheterna många gånger accepterar att nya läkemedel jämförs med placebo och inte konsekvent ställer krav på jämförelse med befintliga, verksamma behandlingar.

En annan strategi är att anlita **spökskrivare**. En professionell skribent skapar texten, men officiellt uppges en annan person som författare. De flesta vet att kända personers självbiografier ofta författas av spökskrivare. Men den här typen av text dyker även upp i vetenskapliga publikationer, vilket kan få oroväckande konsekvenser. Ibland anlitar läkemedelsindustrin **pr-byråer** för att ta fram artiklar som föga förvånande framställer företagets produkt på ett fördelaktigt sätt. När artikeln är färdig anlitar man en person i akademisk ställning som får ett honorar för att stå som författare. Därefter skickas artikeln för publicering. Detta är särskilt vanligt i texter som kommenterar forskningsresultat i andra artiklar. Industrin satsar också på bilagor (supplement) i vetenskapliga tidskrifter, det vill säga separat inbundna publikationer som har samma namn som "modertidskriften", men som ofta sponsras av industrin och som mer sällan har genomgått samma grundliga externa expertgranskning som modertidskriften.²⁴ När marknadsföringsbudskap har skapats och lanserats på det här sättet, har produkternas fördelar överbetonats, medan nackdelarna har tonats ner (se även kapitel 8).

LÄKARE OCH LÄKEMEDELSFÖRETAG



Ingen vet hur mycket pengar som förs över från läkemedelsbolagen till läkare, men baserat på årsrapporterna för de nio största bolagen i USA uppskattar jag att det rör sig om tiotals miljarder dollar varje år. På det här sättet har läkemedelsindustrin skaffat sig en oerhörd kontroll över hur läkare utvärderar och använder deras produkter. Industrins många kopplingar till läkare, i synnerhet till dem som har professurer vid ansedda universitet, påverkar forskningsresultaten, hur läkaryrket utövas och till och med definitionen av vad som är en sjukdom."

ANGELL M. DRUG COMPANIES & DOCTORS: A STORY OF CORRUPTION. NEW YORK REVIEW OF BOOKS, JANUARY 15, 2009.

Läkemedelsbolagen annonserar även i medicinska tidskrifter för att marknadsföra sina produkter. Annonserna brukar innehålla referenser till vetenskapliga källor för att styrka de påståenden som görs. Materialet kan verka övertygande vid första påseendet, men när källorna utsätts för oberoende granskning blir bilden en annan. Även om dokumentation kommer från randomiserade studier behöver den inte vara pålitlig, vilket de som läser annonserna mycket väl kan tro. Forskare har analyserat annonser i ledande medicinska tidskrifter för att se om dokumentationen

från de randomiserade studier som de refererade till stod sig i förhållande till påståendena. Bara 17 procent av de studier som annonserna refererade till var av god kvalitet, bekräftade påståendena om läkemedlet och hade inte sponsrats av läkemedelsföretaget självt. Man vet också att utfallet av forskning som sponsras på det här sättet oftare ger mer positiva resultat.^{25,26}

Kommentarer till artiklar i prestigefyllda medicinska tidskrifter som *The Lancet*²⁷ har fäst uppmärksamheten på de märkliga motiven hos vissa av dem som ägnar sig åt klinisk forskning och de alltmer tvivelaktiga kopplingarna mellan universiteten och läkemedelsindustrin. En tidigare redaktör för *New England Journal of Medicine* har ställt följande raka fråga: "Är den medicinska vetenskapen till salu?"²⁸

Kommersiella prioriteringar är inte det enda som påverkar biomedicinsk forskning på ett osunt sätt och som bortser från patienternas intressen. Många som arbetar inom universitetsvärlden eller för forskningsfinansierare anser att de flesta framsteg som leder till bättre hälsa görs i studier av grundläggande sjukdomsmekanismer, det vill säga **djur- och laboriestudier**. Den typen av grundforskning behövs också, men det har ifrågasatts om den ska få så mycket mer av forskningsmedlen än studier av patienter.^{29,30} Idag kommer det en ström av laboriestudier vars betydelse för patienterna aldrig har utvärderats ordentligt.

Ett skäl till fördelningen kan vara de upptrissade förväntningarna på kliniska framsteg som man hoppas att grundforskningen, särskilt den **genetiska forskningen**, ska leda till (se kapitel 4 för genetisk testning). **Sir David Weatherall**, framstående läkare och genforskare, uttryckte sig så här 2011: "Många av våra mest dödliga sjukdomar är resultat av påverkan från ett stort antal gener med små effekter i kombination med en väsentlig inverkan från den fysiska och sociala miljön. Detta arbete ger värdefull information om vissa sjukdomsprocesser, men understryker också det individuella och föränderliga i de bakomliggande sjukdomsmekanismerna. Helt klart kommer det att dröja länge innan vi kan skraddarsy medicinska behandlingar utifrån den enskildes genetiska förutsättningar."³¹

Femtio år efter upptäckten av **DNA**-strukturen tycks lovsångerna om de omedelbara hälsovinster av den "genetiska revolutionen" ha dämpats något. Verkligheten börjar ta över. En forskare uttryckte sig så här om gen-

forskningens möjligheter att bidra till att nya läkemedel utvecklas: "Vi har blivit mer realistiska nu [...] de genetiska aspekterna måste ses i relation till andra faktorer, bland annat miljö och läkemedelsanvändning. Bara för att en medicin inte fungerar för en viss patient betyder inte det att orsaken finns på genetisk nivå."³² I en ledarartikel i det nummer av den vetenskapliga tidskriften Nature, som gavs ut för att fira tioårsjubileet av upptäckten av så kallad **sekvensering av det mänskliga genomet** (den fullständiga genetiska koden), fanns följande kommentar: "[...] vissa framsteg har gjorts i form av läkemedel som riktar sig mot genetiska defekter som påvisats vid några typer av cancer och en del sällsynta ärftliga sjukdomar. Men sedan genomet upptäcktes har biologins komplexitet grusat de tidiga förhoppningarna om att de här små bäckarna av behandlingar ska bli en stor å."³³

DET ENDA SOM KRÄVS ÄR ATT VI HITTAR GENEN



Det finns [...] en förhoppning om att den genetiska revolutionen ska lösa alla mänsklighetens problem. Vi kommer att hitta och kopiera de gener som ger oss förmågan att bygga bättre bostäder, komma till rätta med miljöförstöringen, klara kampen mot cancer, finansiera hälso- och sjukvård för världens barn och enas om placering och utformning av en nationell idrottsarena. Snart kommer vartenda nyfött barn att födas till en genetiskt anpassad lekplats. Den gen som till exempel gör att flickor presterar bättre än pojkar på nationella prov kommer att identifieras och avlägsnas. De genetiska möjligheterna är oändliga [...] Ja, vi går en osäker framtid till mötes, men den nya världen erbjuder ett visst hopp. För oavsett vilka svåra moraliska dilemman som genetiken ställer oss inför, kommer det en dag att bli möjligt att hitta den gen som kan lösa dem."

IANNUCCI A. *THE AUDACITY OF HYPE*. LONDON: LITTLE, BROWN, 2009, SS. 270–71.

Även i forskning som verkar gälla väsentliga frågor för patienterna, tycks forskarna bortse från deras problem när de utformar studierna. Ett talande exempel är resultatet av en undersökning där ett antal lungcancerexperter fick frågan om de skulle medverka i någon av de sex lungcancerstudier som hade kunnat vara aktuella om de hade varit patienter. Beroende på scenario sa mellan 36 och 81 procent av dem att de *inte* skulle delta.³⁴

FORSKNINGEN HJÄLPTE INTE PATIENTER MED PSORIASIS

År 2005 skrev Ray Jobling, ordförande i den brittiska psoriasisföreningen:



Bara några få studier har jämfört olika behandlingsalternativ eller undersökt hur sjukdomen kan behandlas på sikt. Studierna är tvivelaktigt kortvariga med tanke på att det handlar om en sjukdom som kan vara en livstid. Det enda vi tycks veta med säkerhet är att våra behandlingar är bättre än ingenting. Uppenbarligen har forskarna fullständigt struntat i vad patienterna har upplevt, vad de anser och föredrar och vad som har fungerat för dem tidigare.”

JOBLING R. THERAPEUTIC RESEARCH INTO PSORIASIS: PATIENTS' PERSPECTIVES, PRIORITIES AND INTERESTS. I: RAWLINS M, LITTLEJOHNS P, RED. DELIVERING QUALITY IN THE NHS 2005. ABINGDON: RADCLIFFE PUBLISHING LTD, SS. 53–56.

Ett annat exempel är **psoriasis**, en kronisk och funktionsnedsättande hudsjukdom som omkring 125 miljoner människor över hela världen lider av. Inte heller i behandlingsstudier av psoriasis har patienternas intressen fått särskilt stort utrymme.^{35,36} Enligt Psoriasisföreningen i Storbritannien, till exempel, använder forskare fortfarande ett starkt ifrågasatt skattningsformulär för att bedöma effekten av olika behandlingar. En av bristerna med instrumentet är att det bedömer utslagens tjocklek och utbredning, utan att samtidigt ta hänsyn till att patienterna besväras mer av utslag i ansikte och handflator samt på fotsulor och könsorgan.³⁷



Viktiga budskap

- ✓ Förutom att onödig forskning är slöseri med tid, kraft, pengar och andra resurser är den oetisk och riskerar att skada patienter.
- ✓ Bara om en färsk översikt av tidigare forskning visar att det behövs en ny studie bör en sådan utföras, och först efter att den är registrerad.
- ✓ Nya forskningsresultat bör användas för att uppdatera redan gjorda översikter av all relevant forskning.
- ✓ Det finns många studier av dålig kvalitet som utförs av tvivelaktiga skäl.
- ✓ Både industrin och forskarvärlden styr forskningsagendan på ett osunt sätt.
- ✓ Frågor som spelar roll för patienter tas ofta inte upp.

Källhänvisningar

1. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379–87.
3. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
4. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–90.
5. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
6. Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm
7. Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
8. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1865–71.
9. MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
10. World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.
11. Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696–7.
12. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181–4.
13. Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992;1:93–110.
14. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
15. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

16. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218–32.
17. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037–40.
18. Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80–2.
19. Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273–9.
20. Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al.* Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327–39.
21. Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* London: James Lind Alliance, December, 2006.
22. Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3–8. <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>
23. Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455–63.
24. Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. *PLoS Medicine* 2010;7(9). e10000335.
25. Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46–9.
26. Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167–76.
27. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
28. Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516–8.
29. Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.
30. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514–7.
31. Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912–13.
32. Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452–3.
33. Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649–50.

34. Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B, *et al.* Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989;59:388–95.
35. The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk
36. National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics
37. Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, ed. *Delivering quality in the NHS* 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53–6.



Relevant och bra forskning är allas ansvar

I de tidigare kapitlen har vi visat hur mycket tid, pengar och energi som slösas bort på dåliga eller onödiga behandlingsstudier som inte är viktiga för patienterna och som aldrig kommer att bli det. Förhoppningsvis har det framgått tydligt att patienter, behandlare, allmänhet och forskare behöver samarbeta på ett konstruktivt sätt för att forskningen ska bli bättre i framtiden.

Hur kan patienterna och allmänheten bidra till bättre forskning?

Den tidigare så slutna medicinska världen öppnar sig mer och mer för nya idéer och alternativ, och en förmyndaraktig inställning blir alltmer sällsynt. Det gör att patienterna och allmänheten i allt större utsträckning kan påverka vad forskningen ska handla om och hur den ska utföras.¹ Inställningen till att samarbeta med patienter i forskningsprocessen blir alltmer positiv i många länder, och för de forskare som vill engagera patienter och allmänhet i sina studier finns numera riktlinjer till hjälp.^{2,3,4}

Patienter har erfarenheter som kan ge nya insikter och leda till mer välvärdade beslut. Deras förstahandskunskap leder till ökad förståelse för hur människor reagerar vid sjukdom och hur det kan påverka valet av behandling. Den samlade dokumentationen från **enkätundersökningar**,⁵ systematiska översikter av forskningsrapporter,¹ rapporter från enskilda

prövningar⁶ och **konsekvensanalyser**⁷ visar att studierna kan bli bättre när patienter och allmänhet får bidra.

PATIENTERNA OCH INDUSTRIEN: DAVID MOT GOLIAT



Vem har makt att se till att forskningen faktiskt ställer sådana frågor som utsatta patienter med olika behov har störst nytta av? Varför ställs inte de mest relevanta frågorna? Vem är det som formulerar dem idag? Vem borde det vara? Vem ska göra prioriteringarna? Patienterna är de som bäst kan avgöra vilka hälso- och sjukvårdsfrågor som är viktigast för dem och som kan berätta om vården, sitt välbefinnande och sin livskvalitet. Patienterna är som David som måste rikta sin slunga mot Goliat, det vill säga läkemedelsbolagen som behöver vetenskapliga bevis för att kunna sälja sina varor och tjäna pengar, och forskarna som drivs av nyfikenhet och jakten på forskningsmedel, professionellt erkännande och karriär. För att vi ska godta vinstintressen och alla steg i forskningsprocessen måste patienternas bästa vara huvudsyftet. Enskilda patienter och oberoende organisationer som förespråkar god kvalitet i forskningen bör göra sin slunga redo, välja sten med omsorg, sikta och segra.”

REFRACTOR. PATIENTS' CHOICE: DAVID AND GOLIATH. *THE LANCET* 2001;358:768.

Cochrane Collaboration (www.cochrane.org) är ett internationellt forskarnätverk som består av personer som systematiskt granskar och sammanställer bästa tillgängliga bevis om olika behandlingar. Detta är ett av många initiativ som sedan 1993, när nätverket startade, har välkomnat patienters medverkan. **James Lind Alliance** (www.lindalliance.org), som grundades 2004, sammanför patienter, anhörigvårdare och behandlare för att gemensamt ringa in de frågor om behandlingseffekter som man främst vill ha svar på. På det sättet får forskningsfinansiärer besked om vad som är viktigast för patienter och behandlare.⁸ Sedan 2008 har EU-kommissionen bidragit med projektmedel för att lyfta fram patientorganisationernas roll i behandlingsstudier. Målsättningen är att de europeiska länderna ska utbyta erfarenheter genom seminarier, rapporter och andra samarbeten.⁹ Även i andra länder medverkar allmänheten aktivt i forskningsprojekt.

ETT CENTRALT SAMARBETE



NHS [Storbritanniens offentliga sjukvårdssystem] kan inte bedriva patientnära forskning utan att patienterna och allmänheten medverkar.

Forskningsprojekt må vara hur komplicerade och forskarna hur framstående som helst, men patienterna och allmänheten bidrar alltid med unika och ovärderliga insikter. Deras råd när man utformar, utför och utvärderar forskning gör alltid studierna bättre, mer trovärdiga och ofta även mer kostnadseffektiva.”

PROFESSOR DAME SALLY DAVIES. FÖRORD I STALEY K. EXPLORING IMPACT: PUBLIC INVOLVEMENT IN NHS, PUBLIC HEALTH AND SOCIAL CARE RESEARCH. EASTLEIGH: INVOLVE, 2009. WWW.INVO.ORG.UK

Rollerna håller på att förändras på olika sätt.¹⁰ Det blir lättare för patienterna och allmänheten att samarbeta med vårdpersonalen, och nya samarbetsformer håller på att utvecklas (se nedan *Att bygga broar mellan patienter och forskare*, och kapitel 13, punkt 2, *Utforma och genomföra forskningsprojekt på rätt sätt*).¹¹ Detta berör flera olika moment i forskningsarbetet, som att

- formulera forskningsfrågor
- lägga upp studier, och välja vilka resultatmätt som är viktiga
- leda forskningsprojekt
- ta fram informationsmaterial för patienter
- analysera och tolka resultat
- förmedla och tillämpa fynden i bättre behandlingsval.

Att involvera patienter i forskningen

Hur kommer det sig då att patienter har börjat intressera sig för forskning? I kapitel 3 visade vi till exempel hur den överbehandling som kvinnor med bröstcancer utsattes för började ifrågasättas och förändras, både av en ny generation forskande vårdpersonal och av patienter. Läkare och patienter samarbetade för att se till att forskningen både uppfyllde stränga vetenskapliga krav och tog hänsyn till kvinnors behov. När kvinnor började ifrågasätta den behandling som innebär att hela bröstet tas bort (så kallad **radikal mastektomi**) signalerade de att de intresserade sig för mer än att

bekämpa cancer: de krävde att få yttra sig om vilka metoder som skulle användas för att hitta effektiva sätt att ta itu med sjukdomen.

För patienter och andra som vill engagera sig mer i forskningsarbete och bli jämbördiga partner finns det flera alternativ. Man kan till exempel göra det som enskild person eller som medlem i en patientförening. Man kan också delta i organiserade gruppsamtal i form av fokusgrupper. Oavsett hur man som patient väljer att engagera sig är det bra att lära sig grunderna i forskningsmetodik för att kunna samarbeta med vårdpersonal på ett säkert och effektivt sätt. För det behöver man information av god kvalitet och utbildning anpassad till den roll man har. I kapitel 12 förklarar vi hur viktigt det är att presentera information så att människor förstår, i synnerhet när det handlar om statistik. Det finns också många andra mindre uppenbara sätt för patienter och allmänhet att göra en insats i forskningen, särskilt om vi kan skapa en samarbetskultur som accepterar patienternas kunskap och observationer.

Att det numera finns patienter som är engagerade i forskningsarbetet är tack vare banbrytande **aktivister** som förstod att detta förutsätter att man gör sin röst hörd, ifrågasätter ingrodda rutiner och får korrekt information. I USA på 1970-talet började till exempel en liten grupp patienter med bröstcancer, ledda av frilansskribenten **Rose Kushner**, att samla kunskap för att bli mer slagkraftiga. Sedan började de utbilda andra. Kushner hade själv bröstcancer, och hon utmanade den traditionella, auktoritära relationen mellan läkare och patient och ifrågasatte behovet av radikal kirurgi i början av 1970-talet.¹² Hon skrev en bok efter att ha gått igenom det vetenskapliga underlaget för radikal mastektomi. Mot slutet av årtiondet var hon så erkänd och hade så stort inflytande att hon anlätades av det nationella cancerinstitutet NCI i USA för att granska forskningsansökningar.¹³ Även i Storbritannien började kvinnor agera och kräva bättre information. **Betty Westgate**, till exempel, skapade organisationen **Mastectomy Association** på 1970-talet, och på 1980-talet grundade **Vicky Clement-Jones CancerBACUP** (ingår nu i **Macmillan Cancer Support**).

I slutet av 1980-talet hade många amerikaner med hiv/aids väldigt goda kunskaper om sin sjukdom. De engagerade sig politiskt för att försvara sina intressen mot etablissemangen, och de banade väg för att patienter skulle delta i utformningen av studier. Det här ledde till att patienterna erbjöds flera behandlingsalternativ i studierna som också fick en flexiblere

utformning för att stimulera till deltagande. I början av 1990-talet skedde en liknande utveckling i Storbritannien när en grupp patienter med aids hjälpte till att utforma studier vid Chelsea and Westminster Hospital i London.¹⁴

ALLMÄNHETEN BIDRAR TILL NYTÄNKANDE OM AIDS



Kampen om trovärdighet på aidsområdet har förts på flera nivåer och omfattat ett ovanligt brett spektrum av aktörer. Det faktum att icke-experter har haft inflytande över forskningens inriktning och utvärdering har bidragit till den kunskap vi nu tror oss ha om aids – och det har fått oss att fundera över vem som är 'lekman' och vem som är 'specialist'. Det har hela tiden handlat om trovärdigheten hos talespersonerna och deras uttalanden. Men på ett djupare plan handlar det om själva mekanismerna för att bedöma trovärdighet: hur vet man om vetenskapliga påståenden är korrekta och vem avgör det? [Som den här studien visar] är varje diskussion inom forskningen samtidigt en diskussion om forskningen och hur den borde bedrivas – eller om vem som ska bedriva den.”

EPSTEIN S. IMPURE SCIENCE: AIDS, ACTIVISM AND THE POLITICS OF KNOWLEDGE. LONDON: UNIVERSITY OF CALIFORNIA PRESS, 1996.

Aidsaktivisterna satte press på forskarna: det som somliga forskare hade betraktat som bråkmakeri från organiserade patientgrupper var i själva verket ett berättigat ifrågasättande av forskarnas tolkning av begreppet osäkerhet. Fram till dess hade forskarna förbisett de mått på behandlingseffekt som patienterna tyckte var viktiga. Patienterna å sin sida förstod nu bättre hur riskfyllt det kan vara att dra förhastade slutsatser om effekterna av nya läkemedel. De förstod också vådan av att kräva att nya ”lovande” aidsmediciner släpps innan de har utvärderats ordentligt. Forskarna menade att när man godkänner nya läkemedel av ”humanitära skäl” så innebär det bara att man förlänger den plågsamma osäkerheten både för dagens patienter och framtidens. Patienterna ansåg att förståelsen nu var större hos både dem själva och forskarna för att det behövs kontrollerade behandlingsstudier som inte hastas fram, som utformas i samverkan mellan patienter och forskare och som tar hänsyn till båda parter behov.¹⁵

På 1990-talet gjordes en aidsstudie som mycket tydligt visade hur viktigt det är att patienter medverkar i forskningen. Vid den tidpunkten var läkemedlet **zidovudin** nytt i behandlingen av aids. Det fanns gott vetenskapligt stöd för att medlet hade positiva effekter för patienter med långt framskriden

sjukdom. Nästa fråga var naturligtvis om zidovudin tidigare i sjukdomsförloppet kunde bromsa sjukdomen och rädda några till livet. Studier påbörjades därför i både USA och Europa för att undersöka detta. Den amerikanska studien stoppades i ett tidigt skede när man fann en möjlig, men fortfarande osäker, positiv effekt. Tack vare att patientföreträdarna i den europeiska studien var eniga och deltog aktivt slutfördes den, trots det amerikanska beslutet. Slutsatsen blev en helt annan: zidovudin tidigt i sjukdomsförloppet verkade inte göra någon nytta. Det enda som var tydligt när medlet användes på det här sättet var dess biverkningar.¹⁶

Hur patientmedverkan kan påverka rättvisande studier

Forskningen blir inte alltid mer rättvisande för att patienter medverkar. En enkät till forskare år 2001 visade på en del mycket positiva erfarenheter från patientengagemang i behandlingsstudier, men avslöjade även en del verkligt stora problem. De berodde främst på att ingen hade tidigare erfarenhet av den här typen av samarbete. Forskningsprojekten blev ofta avsevärt försenade i inledningsskedet. Det fanns också en oro för intressekonflikter, och frågan var om alla patienter verkligen kunde företräda andra, när de inte hade förstått att man inte enbart kan utgå från sina personliga intressen på styrgruppsmöten.⁵

Många av problemen verkade bero på att patienterna givetvis inte visste hur man forskar och hur forskning finansieras. Om man befinner sig i en förtvivlad situation, som när man är döende, kan man ibland vilja ha en behandling som inte är tillräckligt utvärderad och som i värsta fall gör mer skada än nytta. Ett aktuellt exempel är den debatt som har förts av både enskilda personer och patientgrupper kring läkemedel mot **multipel skleros (MS)** och bröstcancer, något som också har påverkat forskrivningen.

I mitten av 1990-talet började man ge interferon till patienter med den typ av MS som förvärras periodvis i så kallade **skov**. Detta gjorde man trots att faktaunderlaget om eventuella hälsovinster var dåligt. Mycket snart krävde patienter med alla typer av MS att få de här dyrbara läkemedlen, och behandlingen började finansieras med allmänna medel. **Interferon** blev

accepterat som standardbehandling för denna allvarliga sjukdom. Följden är att vi aldrig kommer att få veta hur interferon borde användas vid MS för att få bäst effekt – de studierna gjordes aldrig och nu är det för sent att vrida klockan tillbaka. Men en sak har ändå blivit tydligt med tiden. Det är att interferon har obehagliga biverkningar och kan ge influensaliknande symtom.

PÅTRYCKNINGAR VIA MASSMEDIER

”Det ligger i sakens natur att nya mediciner är omogna produkter, eftersom vi saknar en del kunskap om deras säkerhet, effektivitet och kostnadseffekter. Men det är inte bara tidningar utan även andra medier som älskar nyheter – liksom läkare och forskare.

”Tjat lönar sig’ är ett fenomen som brukar kopplas ihop med marknadsföring till barn. Men frågan som väcks i detta sammanhang är: är det påtryckningar från patienter vi ser eller indirekt marknadsföring till konsumenter, där ett allt större fokus på nya produkter får patienter, organisationer och faktiskt även läkare att kräva tillgång till dem? Om det är så, behöver vi få veta mer om vilka som bedriver den här typen av marknadsföring, hur den påverkar beteendet hos läkare och konsumenter och om den är tillåten enligt gällande regelverk.”

WILSON PM, BOOTH AM, EASTWOOD A. DECONSTRUCTING MEDIA COVERAGE OF TRASTUZUMAB (HERCEPTIN): AN ANALYSIS OF NATIONAL NEWSPAPER COVERAGE. *JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE* 2008;101:125–32.

Är patientorganisationerna oberoende?

En annan och mindre omtalad intressekonflikt är den mellan **patientorganisationer** och läkemedelsindustri. De flesta patientorganisationer har mycket ont om pengar, är beroende av frivilliga insatser och får knappt med oberoende finansiering. Ekonomiskt stöd från läkemedelsbolagen och samarbetsprojekt med dem kan göra att organisationerna växer och blir mer inflytelserika. Samtidigt finns det en risk att patienternas intressen förvrängs och framställs i felaktig dager, och det gäller även deras syn på forskningens inriktning. Det är svårt att veta hur stort problemet är, men man får en fascinerande inblick i ämnet om man läser en studie som undersökt omfattningen av företagssponsring till **patient- och konsumentorganisationer** som samarbetar med den europeiska läkemedelsmyndigheten **EMA** (European Medicines Agency). EMA samordnar utvärdering och övervakning av nya läkemedel i hela Europa och arbetar aktivt med att involvera patient- och konsumentgrupper i sin kontrollverksamhet. Studien visade

att 15 av de 23 grupper som granskades mellan 2006 och 2008 till mindre eller större del sponsrades av läkemedelstillverkare eller organisationer knutna till läkemedelsindustrin. Dessutom lämnade inte ens hälften av grupperna korrekta uppgifter till EMA om vem de hade fått stödet av eller hur mycket de hade fått.¹⁷



SAMARBETET I SVERIGE MELLAN LÄKEMEDELSFÖRETAG OCH PATIENTORGANISATIONER

En svensk utredning av samarbetet mellan läkemedelsföretag och brukarorganisationer gjordes år 2006 på uppdrag av Läkemedelsindustiföreningen, LIF (Lindqvist B. Trovärdighetens pris. Nedladdad september 2014 från www.lif.se).

LIF, som är ett samarbetsorgan för de forskande läkemedelsföretagen, har också utarbetat etiska riktlinjer om bland annat samarbetet med patientorganisationer. "Etik: LER, Läkemedelsbranschens etiska regelverk" (LIF 2013) kan läsas på LIF:s webbplats, www.lif.se. Där framgår bland annat att alla samarbetsprojekt ska göras offentliga och tillgängliga för alla på LIF:s webbplats.

I några fall har läkemedelsbolagen skapat patientorganisationer för att dessa ska bedriva lobbyverksamhet för bolagens produkter. Ett av de företag som framställer interferon bildade till exempel en ny patientsammanslutning, "**Action for Access**", för att försöka få den offentliga hälso- och sjukvården i Storbritannien att ge interferon till patienter med MS (se ovan).^{18,19} Det budskap som gick fram till patientgrupperna från all den här publiciteten var att interferon var effektivt men för dyrt, när den egentliga frågan var om interferon innebar någon nytta alls.

ATT ENGAGERA ALLMÄNHETEN FÖR BÄTTRE VÅRDKVALITET



Lobbygrupper, de som säljer läkemedel och de som förskriver dem har ofta intressen som sammanfaller och blir till påtryckningar som nästan alltid driver beslutsfattarna i en riktning: fler studier, fler riktlinjer, fler sjukhussängar, fler piller ...

Som reporter på det här området sedan över ett årtionde, upplever jag att det som oftast saknas i diskussionen är en röst som verkligen representerar allmänintresset. Sponsrade intressegrupper är snabba att lyfta fram en ny behandlingsmetod eller teknik, men obenäga att öppet kritisera dess

begränsade effekt, höga kostnader eller direkta fara. Politikerna har, precis som många journalister, en tendens till onödig undfallenhet inför erfarna specialister och engagerade lobbyister. Dessa lånar alltför ofta ut sin trovärdighet till marknadsföringskampanjer som tänjer på diagnoskriterier och förespråkar de mest kostsamma lösningarna.

En ny typ av påtryckningsgrupp inom sjukvården, med medborgarrepsentanter som är väl insatta i hur forskningsresultat kan brukas och missbrukas, skulle kanske höja nivån på diskussionen om hur resurserna ska fördelas. Sådana grupper skulle kunna avslöja vilseledande marknadsföring i medierna och erbjuda allmänheten och beslutsfattarna realistiska och väl underbyggda bedömningar av risker, nytta och kostnader för hälsostrategier i ett vidare perspektiv.”

MOYNIHAN R. POWER TO THE PEOPLE. *BMJ* 2011;342:D2002.

Att bygga broar mellan patienter och forskare

Vi har här lyft fram problem som kan uppstå när patienter involveras i behandlingsstudier och hur detta oavsiktligt kan äventyra objektiviteten. Lika lite här som i flesta andra sammanhang är goda föresatser någon garanti för ett bra slutresultat. Men det finns trots allt ett antal tydliga och framgångsrika exempel på samverkan mellan forskare och patienter där studiernas utformning och relevans förbättrades. Detta har fått många forskare att aktivt söka patientsamarbete.

Sådant samarbete kan vara mycket värdefullt i förberedelseprocessen. Ett exempel är ett projekt där forskare tillsammans med patienter och andra kartlade vissa svåra frågor runt forskning om akuta behandlingssituationer. Om behandlingen ska lyckas vid till exempel akut stroke, så måste åtgärderna sättas in så snabbt som möjligt. Forskarna var inte säkra på hur de skulle gå tillväga och bad därför patienter och anhörigvårdare om hjälp. De kallade till idémöte med en grupp patienter och vårdpersonal och tog initiativ till **fokusgrupper** med äldre personer. Efter det gjorde man ett tydligare upplägg av studien, och patienterna hjälpte forskarna att ta fram och revidera informationsmaterial om undersökningen.²⁰

Detta grundliga förarbete mynnade ut i planer för en randomiserad studie som snabbt godkändes av etikprövningsnämnden. Deltagarna i fokusgrupperna hade förstått de etiska problemen med informerat samtycke från någon i en akut sjukdomssituation. Personen kan vara förvirrad eller

oförmögen att kommunicera, även om han eller hon inte är medvetlös. Gruppmedlemmarna kom med förslag som ledde fram till en studiedesign som alla kunde acceptera, och informationsmaterialet blev mycket bättre.

Det blir allt vanligare att **beteendevetare** ingår i forskningsgrupper. Deras uppgift kan vara att tillsammans med patienterna utforska känsliga frågor kring sjukdomen, vilket ofta gör studierna bättre. I en behandlingsstudie av män med lokaliserad prostatacancer ville forskarna jämföra tre mycket olika behandlingsmetoder – operation, **strålbehandling** och att **”vänta och se”**. Detta skapade problem, både för de behandlande läkarna som bjöd in till studien och för patienterna som skulle avgöra om de ville delta i den. Läkarna hade känt sig så obekväma med att beskriva ”vänta och se”-alternativet att de hade avvaktat med detta till sist. De beskrev alternativet på ett sätt som inte ingav förtroende, eftersom de trodde att försöksdeltagarna skulle betrakta alternativet som oacceptabelt. Samhällsvetarna ombads undersöka det hela för att ta reda på om studien alls skulle gå att genomföra.

De resultat som samhällsvetarna kom fram till öppnade allas ögon.²¹ De visade att ”vänta och se” var ett acceptabelt tredje alternativ i en studie om man beskrev det som **”aktiv övervakning”**. Läkarna skulle inte ta upp det som sista alternativ när de informerade patienten och skulle dessutom vara noga med att förklara ”aktiv övervakning” på ett begripligt sätt.

Det här forskningsprojektet överbryggade avståndet mellan läkare och patienter. Det ringade in de frågor som ställde till problem för bägge parter och som enkelt kunde åtgärdas genom att läkaren presenterade behandlingsalternativen på ett bättre sätt. Följden blev att allt fler män tackade ja till att delta i studien: från fyra av tio tillfrågade till sju av tio. Den snabbare rekryteringen gjorde att man fick resultaten tidigare från de olika behandlingarna för lokaliserad prostatacancer. Och eftersom prostatacancer är en vanlig sjukdom kan studien gagna många män, och kanske tidigare än annars.



SVENSKA KVALITETSREGISTER KAN GE VIKTIG KUNSKAP

Sverige har utvecklat många så kallade kvalitetsregister, som i vissa fall kan vara ett viktigt komplement till behandlingsstudier. Det finns över 70 rikstäckande kvalitetsregister i landet. Syftet med dem är att samla fakta direkt från sjukvården om en sjukdom eller behandling, så att man kan följa upp hur olika arbetssätt, behandlingsmetoder, läkemedel och medicintekniska produkter verkar fungera i praktiken.

Det kan ingå resultat av prover och undersökningar, vilken behandling som har valts och vilket resultat den har gett. Ibland kan det finnas information om hur man som patient uppfattar sin situation och hur den påverkas av sjukdomen eller behandlingen.

Kvalitetsregister används i första hand för att förbättra vården för alla patienter – men det gäller samtidigt att uppgifterna inte missbrukas eller övertolkas, och att individens integritet värnas när det gäller så personliga uppgifter. Vilka register som är meningsfulla och hur dessa ska bekostas, utformas och användas har orsakat en del debatt. Som patient ska man bli informerad innan ens uppgifter registreras i ett kvalitetsregister, och man har alltid möjlighet att säga nej. Mer information finns på www.kvalitetsregister.se.

Ett exempel på nyttan som kvalitetsregistren kan göra är det svenska registret över höftproteser, som har funnits sedan 1979. Tack vare att detta innehåller uppgifter om tusentals höftledsoperationer har vården kunnat förbättra operationstekniker och valet av protes. Statistiken tyder på att höftproteser som har fästs med bencement håller bättre än proteser utan cement. Statistik från ett annat register, som gäller stroke, pekar på att personer som har fått vård på särskilda strokeenheter lever längre. De är också mer nöjda med vården.

HAILER NP, ET AL. UNCEMENTED AND CEMENTED PRIMARY TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN THE SWEDISH HIP ARTHROPLASTY REGISTER. *ACTA ORTHOP* 2010;81:34–41.

TERÉNT A, ET AL. STROKE UNIT CARE REVISITED: WHO BENEFITS THE MOST? A COHORT STUDY OF 105,043 PATIENTS IN RIKS-STROKE, THE SWEDISH STROKE REGISTER. *J NEUROL NEUROSURG PSYCHIATRY* 2009;80:881–7.

ASPLUND K, ET AL AND FOR THE RIKS-STROKE COLLABORATION. PATIENT DISSATISFACTION WITH ACUTE STROKE CARE. *STROKE* 2009;40:3851–6.

Samarbete bådar gott för framtiden

Patienter och allmänhet kan engagera sig i behandlingsstudier på många olika sätt (vi hänvisade till James Lind Alliance ovan) och kan som sagt bli de viktigaste pådrivarna – de som påtalar kunskapsluckor och behov av att ändra rutiner. Forskarna kan underlätta för patienterna på olika sätt så att de kan vara med i vissa skeden av arbetet, men inte i andra. Patienterna kan medverka när det gäller att peka på viktiga forskningsfrågor, förmedla och tillämpa forskningsresultat samt se till att systematiska översikter uppdateras. De kan engageras på flera sätt inom ett och samma projekt eller själva ta initiativ till forskningsprojekt. Det finns inga givna regler: det som avgör är det som bedöms vara bäst för en viss studie. Studien om lokaliserad prostatacancer är ett exempel på att metoderna hela tiden utvecklas, också medan ett projekt pågår.

Att patienter och forskare hjälps åt är en effektiv metod att täppa till kunskapsluckor, något som alla har nytta av. Det bådar gott för framtiden att det finns allmänt vedertagna metoder som kan underlätta samarbetet och som kan skraddarsys för det enskilda forskningsprojektet.



Viktiga budskap

- ✓ När patienter och forskare samarbetar blir det lättare att hitta och täppa till viktiga kunskapsluckor.
- ✓ Patienter kan bidra till att förbättra forskningen.
- ✓ Patienter kan oavsiktligt äventyra objektiviteten i behandlingsstudier.
- ✓ Bindningar mellan patientorganisationer och läkemedelsindustrin kan leda till vinklad information om behandlingseffekter.
- ✓ För att åstadkomma ett effektivt forskningssamarbete måste patienter ha mer kunskap om hur forskning går till och bättre tillgång till opartisk information.
- ✓ Det finns inget "rätt" sätt att samarbeta i forskningsprocessen.
- ✓ Lämpligaste formen av delaktighet beror på det specifika syftet med en studie.
- ✓ Det utvecklas hela tiden nya metoder för att engagera patienter i forskningen.

Källhänvisningar

1. Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment Report* 2004;8(15).
2. NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers.* Version 1, April 2010. www.biomedicalresearchcentre.org
3. Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit.* London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
4. European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge.* Strasbourg: ESF, 2011.
5. Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519–23.
6. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415–7.
7. Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research.* Eastleigh: INVOLVE, 2009. www.invo.org.uk
8. Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667–9.
9. Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research'. www.patientpartner-europe.eu
10. Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189–97.
11. Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al.* Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
12. Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report.* New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
13. Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America.* New York: Oxford University Press, 2003.
14. Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699–701.
15. Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at *The Lancet* 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices.* London: HMSO, July 1995, 112–4.
16. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871–81.

17. Perehudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. www.haieurope.org
18. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208–10.
19. Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp24–25.
20. Kooops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415–7.
21. Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766–70.




Hur kan sjukvården bli bättre?

I de tidigare kapitlen har vi tagit upp olika exempel som visar att medicinsk vård kan och bör bygga på välgjord forskning om frågor som är viktiga för patienterna. Oavsett om vi är patienter, yrkesverksamma inom vården eller tillhör allmänheten är behandlingseffekter något som berör oss alla på ett eller annat sätt. Det är helt avgörande att beslutsunderlaget är vetenskapligt tillförlitligt och bygger på rättvisande behandlingsstudier.

I det här kapitlet kommer vi att se på hur tillförlitliga forskningsresultat kan forma vården i praktiken så att behandlare och patienter kan fatta gemensamma beslut. Bra beslut bör bygga på god forskning som visar de sannolika konsekvenserna av olika behandlingsalternativ. Men konsekvenserna kan ha olika betydelse och värde för olika människor. Samma faktaunderlag kan alltså leda till att patienter fattar olika beslut. Det kan

till exempel betyda mycket mer för en professionell musiker att fingrarna fungerar till hundra procent, för en kock att ha ett bra luktsinne och för en fotograf att ha god syn än det kanske skulle göra för andra människor. Dessa patienter kan därför vara

 **Konsekvenserna kan ha olika betydelse och värde för olika människor. Samma faktaunderlag kan alltså leda till att patienter fattar olika beslut.”**

beredda att anstränga sig mer eller ta större risker för att uppnå de resultat som är viktiga för dem. Samspelet mellan fakta och beslut är komplext, och i det här avsnittet kommer vi att ta upp några vanliga frågor på området.

Men först ska vi gå närmare in på det som kallas ”delat beslutsfattande” (på engelska shared decision-making) och visa hur det kan se ut i praktiken. Delade beslut betyder att man varken vill ha en auktoritär behandlare som bestämmer allt över patientens huvud eller en situation där behandlaren lämnar alla beslut åt patienten. Många patienter uttrycker att de vill ha mer information, samtidigt som man självklart har olika syn på hur mycket ansvar de vill ta.^{1,2}

Somliga vill inte ha så många detaljer om sjukdomen eller behandlingsalternativen och överlåter gärna det mesta till experterna, medan andra vill veta mer. För dem som så önskar ska det vara enkelt att hitta mer information och att ta kontakt med kunnig vårdpersonal, som kan tala om hur och var de kan hitta fördjupning i den form som passar dem bäst.

DELAT BESLUSFATTANDE



Delat beslutsfattande kan definieras som 'en process där patienter involveras i vårdbeslut'. Den etiska grundsynen [om delat beslutsfattande] är att läkaren bör beskriva problemen så pass tydligt och öppet att patienten förstår den osäkerhet som ligger i de flesta medicinska beslut och inser att det handlar om att välja mellan olika alternativ. Läkaren är specialist på att ställa diagnos och kartlägga behandlingsalternativ utifrån medicinska prioriteringar, medan patientens roll är att identifiera och förmedla sina värderingar och personliga prioriteringar utifrån sin livssituation."

THORNTON H. EVIDENCE-BASED HEALTHCARE. WHAT ROLES FOR PATIENTS? I: EDWARDS A, ELWYN G, RED. SHARED DECISION-MAKING IN HEALTH CARE. ACHIEVING EVIDENCE-BASED PATIENT CHOICE. ANDRA UPPLAGAN. OXFORD: OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2009, S. 39.

Människor har olika syn på vad ett bra vårdbesök och ett ”bra samtal” med vårdpersonalen är. En del är nöjda med att inta en passiv roll, medan andra hellre vill styra. Men att delta mer aktivt i beslutsfattandet kan vara det som ger störst utbyte och det som många faktiskt föredrar efter att ha fått uppleva hur det fungerar. En enkel fråga från en patient kan bli början på ett samtal, som det som återges nedan i figur 12 och under rubriken *Delat beslutsfattande – ett läkarbesök för ett vanligt sjukdomstillstånd*. Bliir man då bemött på ett jämlikt sätt så känner man sig förstås mer motiverad att engagera sig.

Figur 12: Dialog mellan läkare och patient och exempel på frågor som kan ställas



Hur kan man använda resonemangen i den här boken?

Ett läkarbesök kan se väldigt olika ut, men principen för hur man kommer fram till bästa möjliga beslut är densamma. Målet är att både patient och läkare ska känna sig nöjda när de har gått igenom situationen tillsammans, och också har tagit hänsyn till vetenskapligt välgrundade fakta om olika åtgärdsalternativ. Patienter söker läkare för många olika slags krämpor och sjukdomar – vissa kortvariga, andra långvariga, en del livshotande och andra bara plågsamma. Deras personliga situation varierar, men alla har frågor som kräver svar så att de kan bestämma sig för vad de vill göra.

Vi tänker oss till exempel att du som patient söker läkare för ett vanligt besvär, artros i knäleden. Här tar vi upp några viktiga frågor som gäller hur man kan tolka och tillämpa forskningsresultat i praktiken. Frågorna

handlar om sådant som patienter med olika besvär kan vilja ha svar på när de söker läkare eller annan vårdpersonal och frågor som den här boken kan ha väckt.

Delat beslutsfattande – ett läkarbesök för ett vanligt sjukdomstillstånd

Läkare: Du har alltså lindrig knäartros och det är någonting som många äldre drabbas av. Förr sa man ofta "ledförslitning". Det vanliga är att besvären går lite upp och ner – det blir bättre eller sämre – men tillståndet utvecklas långsamt under flera år eller årtionden. Vad har du för besvär just nu?

Patient: Om jag tar i för mycket så gör det ganska ont i knäna. Ibland håller det onda i sig i flera timmar och då sover jag dåligt. På sista tiden har smärtan blivit värre och jag är orolig för att jag ska behöva operera knät och sätta in en konstgjord knäled.

Läkare: En knäoperation kan vara ett alternativ, men det brukar vi vänta med tills vi har prövat andra metoder.

Patient: Vad kan man göra i stället då?

Läkare: Vanliga smärtstillande eller antiinflammatoriska läkemedel kan lindra smärtan. Men förutom det kan man göra vissa övningar som stärker musklerna runt knäna och som gör att man kan bevara funktionen och minska smärtan. Skulle du vilja veta mer om det?

Patient: Jag får ont i magen av de där medicinerna, så jag vill gärna höra mer om övningarna.

Läkare: Bra, du ska få ett papper av mig som visar några övningar, men jag föreslår att du träffar vår sjukgymnast också. Under tiden kan du ta paracetamol regelbundet mot smärtan och fortsätta att hålla dig aktiv.

Patient: Det är nog bra, men finns det inget annat man kan göra?

Läkare: Det finns fler alternativ vid svår artros. Men jag tror att du blir gradvis bättre när du börjar träna musklerna. Du kommer att sova bättre också eftersom smärtan minskar, och du blir aktivare i största allmänhet. Du skulle också kunna fundera på att börja simma eller gå ut med hunden lite oftare. Jag tror att vi utan vidare kan vänta med de tuffare alternativen

tills vi ser hur övningarna och smärtlindringen fungerar för dig. Och så är du välkommen tillbaka om du inte är nöjd med hur det går.

Frågor om att översätta forskningsresultat till praktik

Fråga 1: Är det inte värt att pröva allt när någon har en svår sjukdom?

Det kan vara frestande att pröva den senaste "mirakelmedicinen" eller att följa råden i populärpressen från någon kändis som propagerar för en "alternativ" metod som det har skrivits mycket om men som är oprövad. Konventionella, skolmedicinska behandlingsmetoder kan uppfattas som mycket mindre intressanta och inte alls lika lovande. Men de flesta behandlingar som används vid livshotande sjukdomar har genomgått noggranna prövningar som ska ta reda på hur verkningsfulla och säkra de är. Man kan alltså spara mycket tid, kraft och pengar om man söker upp den bästa vetenskapliga dokumentationen innan man inleder en behandling.

Skolmedicinen erkänner att det finns olika mycket kunskap om olika läkemedel. Man strävar efter att minska osäkerheten till en acceptabel nivå genom att genomföra studier och systematiskt sammanställa kunskapen för att förbättra vården. För att detta ska kunna ske krävs patienternas medverkan och insikt om att det är enda sättet att nå ännu längre.

Samtidigt är det lätt att förstå att den som drabbas av en livshotande sjukdom kan bli desperat och vilja pröva vad som helst, även oprövade "behandlingar". Men det är mycket klokare att delta i en studie som jämför en ny metod med det hittills bästa alternativet – en jämförelse som visar både för- och nackdelar med den nya metoden. Livshotande sjukdomar kan behöva behandlas med starka medel, och alla metoder är förknippade med risk för biverkningar. Desto större anledning att utsätta nya behandlingar för grundlig och opartisk prövning där alla fynd dokumenteras på ett vetenskapligt sätt, så att man kan bedöma sannolikheten för att de ska hjälpa patienterna.

Fråga 2: Även om man vill veta om behandlingen ”fungerar” kanske man inte vill ha alla detaljer?

För att man som patient ska kunna fatta ett beslut byggt på kunskap måste man få lagom mycket information. Man kanske vill ha en del information i början och mer senare, när man är redo att väga för- och nackdelar för att så småningom komma fram till ett beslut. Under besöket ska både läkare och patient känna sig säkra på att båda har tillräckligt med information för att tillsammans kunna fatta det beslut som för tillfället är bäst. Men det slutar inte där. När patienten har tänkt igenom situationen lite mer kan det uppstå fler frågor, och då bör läkaren hjälpa patienten att hitta det som den kan vilja veta och förtydliga det som känns oklart.

Ibland är valet svårt, och man kan behöva ta det minst dåliga alternativet. I kapitel 4 beskriver vi till exempel att ett bräck på den stora kroppspulsådern (ett så kallat aortaaneurysm) kan brista och orsaka så svåra inre blödningar att patienten dör. En förebyggande operation kan förhindra blödningar, men ungefär två patienter av hundra dör under operationen. Risken att dö under operationen måste alltså vägas mot risken att dö av brustet bräck senare. På lång sikt är en operation ändå bäst, men vissa patienter väljer trots detta att tacka nej eller att skjuta upp ingreppet, till exempel av familjeskäl. I stället för att hasta fram ett beslut kan det vara bra att överväga riskerna och fundera på tidpunkten.

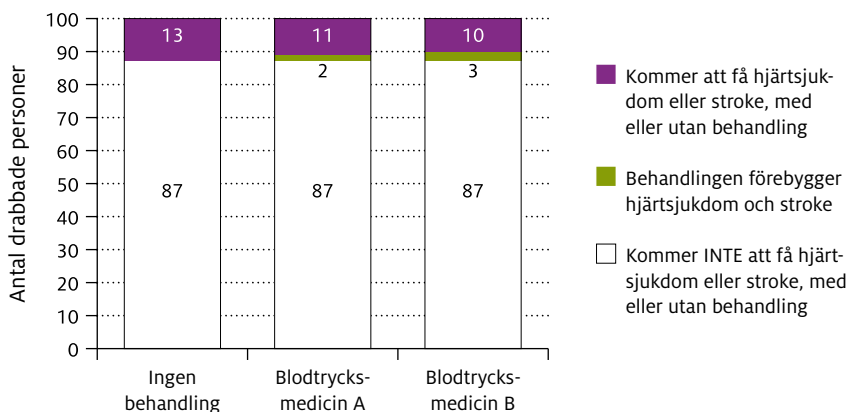
Fråga 3: Statistik är svårt – måste patienter verkligen sätta sig in i siffrorna?

Statistik presenteras ofta på ett sätt som kan kännas avskräckande eller förvirrande. Men om man verkligen vill jämföra en behandlingsmetod med en annan, eller om man vill veta mer om hur ens sjukdom har påverkat andra i samma situation, så kan man inte undgå siffror. Vissa sätt att lägga fram statistiken är dock lättare att förstå än andra.

För att läkare och patienter ska ha samma bild när man pratar **statistik**, är det bäst att använda antal – man använder **heltal**, till exempel etthundra eller ettusen personer, i stället för decimaler, procent eller komplicerade kvoter. Hellre prata om ”tre personer av hundra” än ”tre procent”. Det är också bra att se siffrorna i bild, med stapel- och cirkeldiagram, eller i en enkel tabell. När man presenterar statistik på det här sättet får alla samma tydliga bild av vad siffrorna betyder och kan fatta beslut.

I figur 13 visas ett **stapeldiagram** som beskriver hur blodtrycksmedicin påverkar risken för hjärtsjukdom och stroke hos patienter med högt blodtryck under en tioårsperiod.³

Figur 13: Vad kommer att hända med 100 personer som du på 10 år?



Av 100 personer som har högt blodtryck och som inte tar läkemedel förväntas 13 få hjärtsjukdom eller stroke under en tioårsperiod. Om alla 100 tog blodtrycksmedicin A skulle i stället 11 få hjärtsjukdom eller stroke – 2 personer skulle alltså slippa drabbas. Om alla 100 skulle ta blodtrycksmedicin B skulle 10 få hjärtsjukdom eller stroke och 3 skulle inte få det. Det är inte så komplicerat, men ofta redovisas siffrorna så att bara statistiker förstår.

Låt oss nu se hur det blir om vi lägger in siffrorna i en tabell i stället. I det här exemplet koncentrerar vi oss på den bästa behandlingen, medicin B:

Först lägger vi in de faktiska siffrorna (i heltal) och fyller sedan in informationen.

	Utan behandling	Med medicin B
Hjärtsjukdom eller stroke (under en tioårsperiod)	13 av 100 personer	10 av 100 personer
Ingen hjärtsjukdom eller stroke	87 av 100 personer	90 av 100 personer
Totalt	100	100

Utan behandling är risken för hjärtsjukdom eller stroke 13 procent (eller 13 av 100), medan risken med medicin B är 10 procent (eller 10 av 100), en skillnad på 3 procentenheter (eller 3 av 100). Eftersom medicin B förebygger 3 av de 13 fall av hjärtsjukdom eller stroke som skulle ha skett utan behandling innebär det en relativ riskreduktion på $3/13$, det vill säga ungefär 23 procent. Vi kan alltså säga att den **absoluta riskminskningen** var 3 procent och att den **relativa riskminskningen** var 23 procent. Det är två olika sätt att uttrycka samma sak.

Den relativa riskminskningen är alltid en högre siffra – ibland väldigt mycket högre – som därför väcker större uppmärksamhet. En nyhetsrubrik som lyder "Strokerisken minskar med 23 procent" säger ingenting, eftersom vi inte får reda på vilken grupp av människor som berörs eller vilken tidsperiod det handlar om, eller, viktigast av allt, hur stor eller liten strokerisken är till att börja med, utan behandling alls – alltså 23 procent av vad? Det troliga är att rubriken syftar på den relativa riskminskningen (men det måste man kolla).

Olika sifferangivelser kan ge väldigt olika intryck. Till exempel beskrevs resultatet av en studie av prostatascreening så här i en tidning: "Kan minska dödligheten med 20 procent."

” Grundregeln är att en rubrik som låter överdriven ofta är det.”

Det låter ju imponerande. Men samma resultat kunde i det här fallet lika gärna ha skrivits i absoluta tal: "Kan ge ett dödsfall

mindre på 1 410 personer" eller "Kan minska antalet dödsfall från 5 till 4 på 1 410 personer" eller "7 färre dödsfall på 10 000 personer". 20 procent var riskminskningen i procent, vilket låter så mycket mer dramatiskt när risken från början var liten. "7 färre dödsfall på 10 000" hade definitivt inte hamnat på löpsedlarna. Grundregeln är att en rubrik som låter överdriven ofta är det.⁴

LÅT DIG INTE LURAS AV IÖGONENFALLANDE STATISTIK

” Låt oss säga att risken för att få en hjärtinfarkt i femtioårsåldern är 50 procent högre om man har höga kolesterolvärden. Det låter inte så bra. Men om vi säger att risken för att få en hjärtinfarkt bara ökar två procentenheter om man har höga kolesterolvärden, så låter det inte så farligt. Det är egentligen samma sak. Låt oss i stället beskriva det så här:

4 av 100 män i femtioårsåldern med normala kolesterolvärden kan förväntas få en hjärtinfarkt, medan motsvarande siffra för män med höga kolesterolvärden är 6 av 100. Det är 2 extra hjärtinfarkter per 100.”

GOLDACRE B. *BAD SCIENCE*. LONDON: FOURTH ESTATE 2008, SS. 239–40.

Statistik är alltså viktigt, och om siffrorna presenteras på ett bra sätt kan de hjälpa människor att fatta beslut. Som patient ska man inte tveka att be läkaren förklara resultat på ett lättförståeligt sätt, gärna med illustrationer för att göra det ännu tydligare. Om man ska fatta ett gemensamt beslut om vården måste både läkare och patient förstå vad statistiken egentligen betyder.

Fråga 4: Hur kan man veta att forskningsresultaten gäller en själv?

Vilka beslut vi fattar beror på våra tidigare erfarenheter, egna och andras. Vägjorda, jämförande studier där deltagarna lottas till olika behandlingar betyder helt enkelt att man samlar erfarenheter på ett systematiskt sätt, för att minska risken för felkällor. Men hur systematiska studierna än är så kan jag aldrig veta säkert hur väl de samlade erfarenheterna stämmer in på just mig. Om jag har samma sjukdom och samma svårighetsgrad av tillståndet som försöksdeltagarna, så kan man ju anta att jag borde reagera som de. Förutsättningen är att det inte finns goda skäl att tro att vi skiljer oss åt på något väsentligt sätt.

Även om vetenskapliga fakta går att tillämpa i ett enskilt fall kan man alltid undra: "Eftersom folk är så olika, så kan vi väl reagera olika också?" En behandlingsstudie visar ju bara om en metod fungerar för de flesta, och det går knappast att garantera att den ska fungera lika bra för precis alla. Oftast är det inte heller möjligt att förutse vem som kommer att drabbas av biverkningar. Forskningsresultaten kan visa vilken metod som *sannolikt* är bäst (som *brukar* vara bäst), och sedan får man pröva den i varje enskilt fall. Vid vissa former av hudutslag kan man till exempel använda en väldokumenterad behandling på ett hudområde och ta ett annat område som jämförelse (se kapitel 6). Genom att jämföra hur de båda hudområdena reagerar kan både läkare och patient se om behandlingen gör nytta eller om den har biverkningar. När man behandlar huden, till exempel akne i ansiktet, är det vanligt att först pröva på ett "testområde".

Ofta är det inte fullt så enkelt att testa olika behandlingar i ett enskilt fall. Vid vissa kroniska problem som inte är livshotande, som smärta och klåda, kan en patient få behandlingen i perioder. Denna metod kan även kallas "n = 1"-studie, eller fallstudie, och med det menas att antalet (n)

» Vid många tillstånd är det omöjligt att 'pröva och se', eftersom resultatet är alltför avlägset eller riskerna för stora."

deltagare i undersökningen är ett – en enda patient. Men även om man gör en studie med en enda försöksdeltagare så gäller fortfarande de principer för rättvisande behandlingsstudier som beskrevs i kapitel 6, däribland en opartisk eller blindad

utvärdering av utfallet. Det bästa vore att använda överksamma ämnen (placebo) när man jämför hudbehandlingar eller tabletter, men i praktiken kan detta vara svårt.

Vid många tillstånd är det omöjligt att "pröva och se", eftersom resultatet är alltför avlägset eller riskerna för stora. Ingen kan till exempel veta om acetylsalicylsyra förebygger stroke hos just mig innan det kanske är för sent. Detsamma gäller de flesta förebyggande behandlingar och ofta behandling av akut sjukdom, till exempel hjärnhinneinflammation, lunginflammation och ormbett. Det går inte att pröva behandlingarna på varje individ och sedan vänta och se, utan vi måste utgå från tidigare erfarenheter hos andra patienter och fundera på hur vi ska tillämpa kunskapen.

Om vi anser att erfarenheterna går att tillämpa i mitt fall, är det viktigt att ta ställning till om min sjukdom har ungefär samma svårighetsgrad som försöksdeltagarnas (eller om våra hälsorisker är ungefär lika stora). Vanligen är det de svårast sjuka patienterna som har mest att vinna på behandling. Om jag är lika svårt sjuk som eller sämre än deltagarna i de studier som har visat att metoden ger goda resultat, kan vi känna oss ganska trygga med att resultatet går att tillämpa. Om jag däremot är mindre sjuk måste jag ta ställning till om det är värt att behandla även om förbättringen skulle bli mindre än i studierna.

Fråga 5: Innebär inte gentestning och ”individuell” behandling att vården kan skraddarsys efter vars och ens egna behov, och att resultat från andra patienter blir överflödiga?

Tanken att **skraddarsy** behandling för varje patient är utan tvivel lockande. Detta kan bli möjligt för vissa sjukdomar, men det kommer knappast att bli regel eftersom generna inte fungerar på något enkelt sätt. Som vi förklarade i avsnittet om gentester i kapitel 4 är det inte bara ett samspel mellan flera gener som ligger bakom de flesta sjukdomar, utan ett ännu mer komplicerat samspel mellan flera gener och faktorer i vår omgivning.

Gentester har varit till stor nytta för familjer och enskilda med vissa ärftliga sjukdomar, till exempel **Huntingtons sjukdom, talassem**i (en grupp ärftliga blodsjukdomar) och några andra (oftast sällsynta) tillstånd. Testerna har hjälpt dem att fatta välgrundade beslut. Men när det handlar om vanliga sjukdomar som drabbar oss alla tillför en genetisk analys inte så mycket mer än det man redan vet utifrån familjens sjukhistoria och kliniska undersökningar. Undantag kan vara om man antingen har en familjehistorik som kan tyda på en bestämd och välkänd genetisk sjukdom, eller någon av de få sjukdomar där vi idag vet att det finns en gen eller flera gener som tydligt kan förutsäga vem som kommer att svara på en viss behandling. Gentester som gäller individers förmåga att bryta ner läkemedel kan också vara till stor nytta för patienter med oväntat stark eller svag effekt av läkemedel. Vissa genförändringar kan medföra dålig nedbrytningsförmåga så att halten av läkemedlet blir onormalt hög, och andra genförändringar har motsatt effekt.

Framtiden kommer nog att se annorlunda ut, men än så länge är kunskapen fortfarande så begränsad att vi verkligen måste se upp med att övertolka genetiska analyser av individer.

Fråga 6: Hur kan man som patient få reda på om det pågår en behandlingsstudie som inte läkaren känner till?

Knappt en av hundra personer som går till läkare kommer att delta i en behandlingsstudie. Siffran varierar mycket beroende på sjukdom och omständigheter. Till och med på cancerkliniker, där det är accepterat och vanligt att delta i studier, är spännvidden stor. De flesta barn med cancer deltar i studier, men inte ens en av tio vuxna med cancer gör det. Om

den klinik där man får vård inte är med i studien kan den inte rekrytera patienter. Som patient kan man då behöva få en remiss till ett sjukhus eller

” Om man som patient känner till en lämplig studie och gör klart för läkaren att man vill delta i den brukar de flesta läkare stödja detta.”

en klinik som ingår i en behandlingsstudie, eller själv kontakta något sådant ställe. Det förekommer studier vid universitetssjukhusen som man kan anmäla sig direkt till. En del forskningsprojekt som

erbjuder sådan anmälan handlar om psykiska problem, som depression eller ångest. Numera finns det också studier som rekryterar deltagare direkt via internet.

Om läkaren inte verkar vilja rekrytera patienter till studier bör man som patient ta reda på varför. För mig som enskild patient kan det till exempel handla om att mitt tillstånd inte riktigt passar in i studien. Men det kan också vara så enkelt att läkaren känner sig hindrad av all den administration och allt extraarbete som det medför (se kapitel 9). Patienter som tror att de kan vara kvalificerade för att delta i en pågående studie bör inte ge sig. Om man som patient känner till en lämplig studie och gör klart för läkaren att man vill delta i den brukar de flesta läkare stödja detta. Man kan också få tips från en patientförening.

Fråga 7: Hur kan man bedöma om medicinska påståenden (på nätet eller andra ställen) är tillförlitliga? Vad ska man tänka på?

Tyvärr finns det inget enkelt knep för att ta reda på om ett påstående stämmer. Om man inte tänker granska forskningsresultaten själv måste man lita på andras bedömningar. Det är därför viktigt att kontrollera källans kompetens och se om det finns några intressekonflikter eller dolda motiv. Om inte, bör man fråga sig själv om man litar på att personen har hittat och utvärderat den bästa forskningen: finns den beskriven, och refererar andra studier till den?

Säg att någon vill ta reda på om **betakaroten** (kopplat till vitamin A) kan öka eller minska risken för cancer. En googlesökning på ”beta-carotene cancer” ger över 800 000 träffar på engelska. Fyra av de tio första är enskilda

forskningsstudier och de andra sex är översikter och personliga inlägg. Tre visar reklam för vitaminer eller alternativa läkemedel på samma sida: en varningssignal.

PÅ EN AV SIDORNA STÅR FÖLJANDE:

”Fråga: Kan betakaroten förebygga cancer? Svar: Studier visar att betakaroten kan bidra till att minska risken för cancer. Betakaroten finns i gula, röda och mörkgröna grönsaker. Det finns även i frukt. Det är en vanlig uppfattning att tillskott med betakaroten har samma effekt som att äta frukt och grönsaker som innehåller det. Men det stämmer inte. Studier har hittat en ökad risk för lungcancer bland studiedeltagare.”

Förutom reklamen nämns ”studier”, men utan att de beskrivs och utan hänvisningar till publicerade studier: detta är en varningssignal. Det är omöjligt att veta om författaren har sökt efter och värderat dessa ”studier” eller bara råkat hittat dem och gillat slutsatserna.

JÄMFÖR DETTA MED WIKIPEDIA:

”En genomgång av alla randomiserade kontrollerade studier i den vetenskapliga litteraturen som utförts av Cochrane Collaboration och publicerats i JAMA år 2007 visade att betakaroten ger en ökning av dödligheten på mellan 1 och 8 % (relativ risk 1,05, 95 % konfidensintervall 1,01–1,08). [15] Denna metaanalys inkluderade emellertid två stora studier av rökare, så det är oklart om resultaten gäller befolkningen generellt. [16].”

Denna artikel visar vilken typ av underlag som man bygger på (randomiserade studier) och ger källhänvisningar (siffrorna inom hakparenteser). Det är betryggande att sidan inte innehåller annonser och att den ger specifik information om det vetenskapliga stödet för resultatet.

Fråga 8: Finns det några tillförlitliga informationskällor som kan rekommenderas? (se även faktaruta om svenska källor)

Det finns ingen informationskälla som beskriver alla sjukdomar och behandlingsmetoder. Men läsaren blir kanske inspirerad av den här boken och vill lära sig mer på egen hand. Förutom faktarutan med svenska källor i slutet av detta kapitel och tipsen i kapitlen 6–8, kan boken *Smart Health Choices*⁵ ge en del tips om var man hittar information av god kvalitet och vad man ska leta efter.

Av webbplatser som är fritt tillgängliga är det bara några få som till största delen bygger på systematiska översikter. Ett exempel från Sverige är SBU:s webbplats (www.sbu.se). Ett engelskspråkigt exempel är *Cochrane Database of Systematic Reviews* (www.cochrane.org/cochrane-reviews) med lättförståeliga sammanfattningar. Förutom dessa finns det många webbplatser som generellt sett innehåller bra information, men som inte baseras på systematiska översikter över bästa tillgängliga resultat. Det är till exempel NHS Choices, MEDLINE Plus samt lakemedelsverket.se som alla innehåller information av hög kvalitet.

Man måste naturligtvis vara uppmärksam. Det är särskilt viktigt att vara observant på underliggande intressen, till exempel webbplatser som tjänar pengar på att folk tror på informationen och sådana som försöker sälja någonting. Men det här kan vara svårt att upptäcka. Vi nämnde i kapitel 11 att det finns exempel på patientföreningar där informationen kan ha påverkats av att de får stöd från läkemedelsbolag.

Fråga 9: Hur kan man undvika att få en "sjukdomsstämpel" och utsättas för onödigt behandling?

Läkarvetenskapen har gjort enorma framsteg: vacciner och antibiotika för att förebygga och behandla infektioner, byte till konstgjorda leder, operationer av **grå starr** och behandling av barncancer, för att bara nämna några. Men framgången har även lockat ut forskningen på områden där hälsovinsterna inte är så stora. Man brukar säga att för en person med en hammare i handen ser hela världen ut som en spik, och för en läkare (eller ett läkemedelsbolag!) med en ny medicinsk behandling att erbjuda kanske allt ser ut som en sjukdom. Behandlingsmetoderna för diabetes och högt blodtryck (**hypertoni**) förbättras ständigt, och läkare kan känna sig frestade att behandla den som bara har lätt avvikande värden. Det har gjort att antalet personer som fått stämpeln "diabetiker" eller "hypertoniker" har ökat kraftigt. Många människor som nu klassas som "sjuka" skulle tidigare ha betraktats som friska.

Förutom att utsätta människor för biverkningsrisker av (i vissa fall onödiga) behandlingar, kan en **sjukdomsstämpel** ha psykologiska och sociala följder, påverka hur man mår och leda till svårigheter med jobb och försäkringar. Det är viktigt att se sammanhanget, stanna upp och väga för- och nack-

delarna mot varandra innan man tackar ja till en medicinsk åtgärd. Som vi tog upp i kapitel 4 skapar screening ofta problem med sjukdomsstämpling och överdiagnostik, vilket kan leda till överbehandling.

DEM HAR DIABETES?



Så hur konstaterar man då att någon har diabetes? När jag gick läkarutbildningen följde vi denna regel: om man har ett **fastebloodsocker** på över 140 [7,8 mmol/l] har man diabetes. Men 1997 omdefinierades sjukdomen av Världshälsoorganisationens (WHO) expertkommitté för diagnos och klassificering av **diabetes mellitus**. Gränsen är numera ett fastebloodsocker på över 126 [7 mmol/l]. Förut betraktades alla med en bloodsockernivå på mellan 126 och 140 som normala, men nu har de diabetes. Denna lilla ändring förvandlade i ett slag 1,6 miljoner personer till patienter.

Är det ett problem? Kanske, kanske inte. Eftersom reglerna ändrades behandlar vi numera fler människor för diabetes. Det kan betyda att vi har minskat risken för **diabeteskomplikationer** för några av dessa nya patienter. Men eftersom de här patienterna har en lindrigare form av diabetes (relativt låg bloodsockernivå på mellan 126 och 140) är risken redan relativt liten för att de ska få några komplikationer.”

WELCH HG, SCHWARTZ LM, WOLOSHIN S. OVERDIAGNOSED: MAKING PEOPLE SICK IN THE PURSUIT OF HEALTH. BOSTON: BEACON PRESS, 2011: S. 17–18.

För att skydda sig mot detta måste man framför allt se upp med sjukdomsstämplingar och den fortsatta utredning som föreslås. Det ligger något i skämtet: ”Frisk är man så länge man inte har blivit tillräckligt noggrant undersökt.” Det är alltid klokt att ta reda på om ett tillstånd är lindrigt eller allvarligt. Fråga också vad som kan hända om man väntar lite: Hur kan tillståndet följas? Hur märker man när behandling måste påbörjas? Det finns läkare som känner lättnad när patienten inte genast vill ha behandling eller undersökningar. Det finns också läkare som faller i tankefällan ”sjuk = måste behandla”, även om patienten kanske hade varit rätt nöjd med att vänta och se om problemet blir bättre eller värre av sig självt.

Hur går vi vidare?

Allt som har diskuterats här – människors oro och värderingar, statistik och hur den stämmer för en enskild patient samt de problem som uppstår när man behandlar allt lindrigare tillstånd – tyder på att kommunikationen måste bli bättre både mellan patienter och läkare och mellan sjukvården och de medborgare den ska tjäna. Därför kan det vara lämpligt att avsluta det här kapitlet med **Salzburgdeklarationen om delat beslutsfattande**. Den vänder sig till olika grupper med en dagordning för att förbättra samarbetet dem emellan.^{6,7}

Salzburgdeklarationen om delat beslutsfattande

Vi uppmanar läkare att

- erkänna att de har ett **etiskt ansvar** att fatta viktiga beslut i samråd med patienter
- uppmuntra till tvåvägskommunikation och uppmana patienter att ställa frågor, förklara sin situation och uttrycka sina personliga önskemål och behov
- ge korrekt information om valmöjligheter och osäkra faktorer, för- och nackdelar med medicinsk behandling, enligt praxis för riskkommunikation
- anpassa informationen till den enskilda patientens behov och ge henne eller honom tillräckligt med tid att överväga valmöjligheterna
- inse att de flesta beslut inte måste fattas omedelbart samt ge patienter och närstående de resurser och den hjälp de behöver för att kunna fatta beslut.

Vi uppmanar läkare, forskare, redaktörer, journalister och andra att

- vara noga med att förmedla tydlig, evidensbaserad och uppdaterad information samt att bortse från eventuella intressekonflikter.

Vi uppmanar patienter att

- berätta om sin oro, ställa frågor och förmedla vad som är viktigt för dem
- inse att de har rätt att vara delaktiga på lika villkor i sin egen vård
- söka efter och använda information av god kvalitet.

Vi uppmanar beslutsfattare att

- införa handlingsprogram som stimulerar till delat beslutsfattande, i kombination med system som mäter detta
- ändra de lagar som reglerar **patientsamtycke** för att stödja utvecklingen av kunskapen om och verktygen för delat beslutsfattande.

Varför?

- Det är ofta den enskilda läkarens förmåga och vilja att erbjuda viss vård som styr valet, snarare än gemensamt överenskomna standarder för bästa behandling eller patientens egen önskan om behandlingsmetod.
- Läkare kan ha svårt att uppfatta hur mycket patienter vill veta om sin sjukdomsproblematik och vilka valmöjligheter de har och om de vill delta i beslut som tar hänsyn till deras egna önskemål.
- Patienter och deras närstående tycker ofta att det är svårt att ta aktiv del i beslut som gäller vården. En del vågar inte ifrågasätta läkaren. Många har dåliga kunskaper om vad som är bra eller dåligt för hälsan, och vet inte var de kan hitta information som är tydlig, pålitlig och lätt att förstå.



I DEN SVENSKA PATIENTLAGEN (SFS 2014:821) STÅR DET I KAPITEL 3, PARAGRAF 1 OCH 2, OM INFORMATION:

1 § Patienten ska få information om

1. sitt hälsotillstånd,
2. de metoder som finns för undersökning, vård och behandling,
3. de hjälpmedel som finns för personer med funktionsnedsättning,
4. vid vilken tidpunkt han eller hon kan förvänta sig att få vård,
5. det förväntade vård- och behandlingsförloppet,
6. väsentliga risker för komplikationer och biverkningar,
7. eftervård, och
8. metoder för att förebygga sjukdom eller skada.

2 § Patienten ska även få information om

1. möjligheten att välja behandlingsalternativ, fast läkarkontakt samt vårdgivare och utförare av offentligt finansierad hälso- och sjukvård,
2. möjligheten att få en ny medicinsk bedömning och en fast vårdkontakt,
3. vårdgarantin, och
4. möjligheten att hos Försäkringskassan få upplysningar om vård i ett annat EES-land eller i Schweiz.

OCH I KAPITEL 8, PARAGRAF 1, STÅR DET OM NY MEDICINSK BEDÖMNING ("SECOND OPINION"):

1 § En patient med livshotande eller särskilt allvarlig sjukdom eller skada ska få möjlighet att inom eller utom det egna landstinget få en ny medicinsk bedömning.

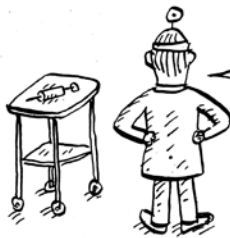
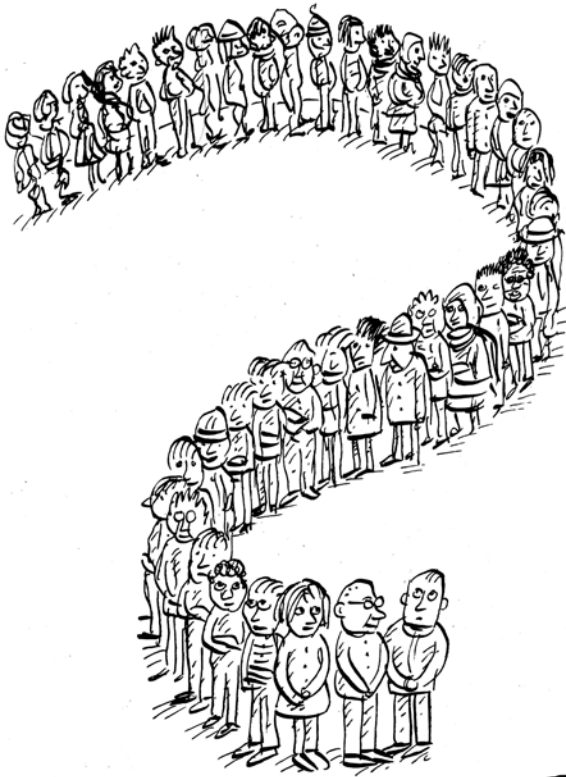
Patienten ska erbjudas den behandling som den nya bedömningen kan ge anledning till om

1. behandlingen står i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet, och
2. det med hänsyn till den aktuella sjukdomen eller skadan och till kostnaderna för behandlingen framstår som befogat.

UTDRAG UR PATIENTLAGEN. LÄS MER PÅ WWW.RIKSDAGEN.SE

Källhänvisningar

1. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al.* Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
2. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme.* London: Department of Health Publications, April 2004.
www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332
3. Efer Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator.
www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml
4. Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354–6.
5. Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al.* *Smart health choices: making sense of health advice.* London: Hammersmith Press, 2008.
6. Salzburg Global Seminars webbplats: www.salzburgglobal.org
7. Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full



NÅGRA
FRÅGOR OM
BEHANDLINGEN?

Att forska av rätt skäl: vägen framåt

Den medicinska forskningen har utan tvivel bidragit till högre livskvalitet och längre liv. Men vi menar att de kommersiella krafter och akademiska aktörer som driver på forskningen inte har gjort tillräckligt för att identifiera och fokusera på det som patienterna tycker är viktigt.

Enorma summor läggs varje år ner på medicinsk forskning i världen. Men merparten av de drygt hundra miljarder dollar som det handlar om satsas på laboratorie- och djurförsök och inte på studier som patienterna kan ha direkt nytta av.

Inte ens när man ska avgöra vilka behandlingseffekter som ska studeras tar man hänsyn till det som patienterna tycker är viktigast. Läkemedelsindustrins ekonomiska resurser ger dem makt att påverka forskningens inriktning. Företagen kan betala exempelvis tusentals pund eller dollar för varje patient som rekryteras till deras behandlingsstudier. Det gör att forskarna och deras institutioner alldeles för ofta medverkar i studier som tar upp frågor som är intressantare för industrin än för patienterna.

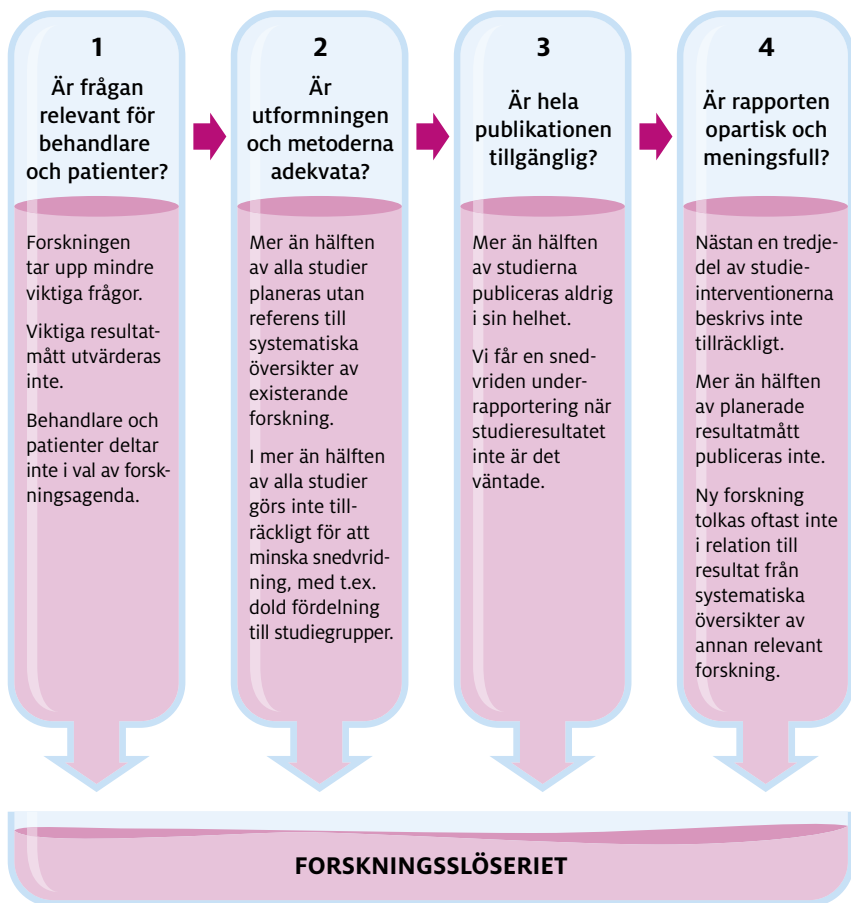
Mycket pengar slösas tyvärr bort i olika stadier av forskningsprocessen. Det har flera orsaker: Man ställer fel forskningsfrågor och utför onödiga eller dåligt planerade studier. Man publicerar inte forskningsresultaten eller gör dem bara delvis tillgängliga. Man skriver vinklade och meningslösa forskningsrapporter. Det här borde engagera alla: forskare, finansärer, behandlare, skattebetalare och, framför allt, patienterna.

Innan vi börjar skissa på en bättre framtid vill vi sammanfatta de viktigaste åtgärderna för att göra forskningen bättre. Man måste

1. ställa rätt forskningsfrågor
2. planera och genomföra forskningsprojekt på rätt sätt
3. publicera alla resultat och göra dem tillgängliga
4. skriva opartiska och meningsfulla forskningsrapporter.

Figur 14: Hur forskningsmedel slösas bort i olika stadier av processen¹

SLÖSERI I FYRA STADIER AV FORSKNINGEN



1. Att ställa rätt forskningsfrågor

Ibland är läkaren inte säker på vilken behandling som är bäst för patienten eftersom de alternativ som finns inte har studerats tillräckligt. Läkemedelsindustrin och forskningsinstitutionerna brukar inte vara särskilt intresserade av studier som patienterna tycker är betydelsefulla. Men om vi inte får svar på viktiga frågeställningar kan det få allvarliga konsekvenser. Vi kan ta ett exempel: ökar eller minskar chansen att överleva för patienter med traumatisk hjärnskada om de behandlas med kortisonpreparat? Den här metoden hade varit etablerad i årtionden när en väl utformad studie visade att sådan behandling vid hjärnskada förmodligen har lett till tusentals dödsfall. Men när forskarna lade fram ansökan om studien motarbetades de först av läkemedelsindustrin och ett antal universitetsforskare. Varför? Jo, de som invände var upptagna av ekonomiskt lönsamma studier av nya, dyra läkemedel och ville inte ha konkurrens om deltagare till sina forskningsprojekt. De här studierna undersökte nya så kallade nervskyddande läkemedel som mätte effekter av tveksam betydelse för patienterna.

Ett annat skäl till att vi måste ta itu med obesvarade frågor är att det minskar slöseriet med knappa sjukvårdsresurser. Ett exempel på slöseri är den lansering av **human albuminlösning** i form av intravenöst dropp som gjordes på 1940-talet. Man trodde att behandlingen skulle förhindra dödsfall bland **brännskadade** och andra allvarligt sjuka patienter. Men konstigt nog prövades inte teorin i rättvisande studier förrän på 1990-talet. Den systematiska översikt som då gjordes av alla aktuella randomiserade studier hittade inga bevis för att human albuminlösning minskade dödsrisken mer än vanlig saltlösning. Faktum är att översikten visade att om albuminlösning alls hade någon effekt så ökade den snarare dödsrisken.³ De här fynden ledde till att läkare i Australien och Nya Zeeland genomförde den första tillräckligt stora och rättvisande jämförande studien av human albuminlösning och **saltlösning**.⁴ Studien, som borde ha utförts femtio år tidigare, visade att albuminlösning inte är bättre än saltlösning. Eftersom albumin är ungefär tjugo gånger så dyrt som saltlösning innebär det ett enormt slöseri med sjukvårdsresurser under de senaste femtio åren.

2. Att planera och genomföra forskningsprojekt på rätt sätt

Flera undersökningar har visat att många rapporter om behandlingsstudier håller dålig kvalitet. Därför har man utvecklat **regler** för hur forskningsresultat ska redovisas. Man ska bland annat ange hur många patienter som tillfrågats om att delta i studien och hur många som avböjt. Resultaten ska dessutom presenteras för de behandlingsgrupper som valdes när studien inleddes. Trots reglerna finns det fortfarande mycket att göra för att förbättra (a) valet av forskningsfrågor, (b) sättet att formulera frågorna så att det man väljer att utvärdera är sådant som patienterna tycker är viktigt, och (c) den information som patienterna får ta del av. (Se kapitlen 11 och 12.)

För att ta reda på om en tänkt studie är möjlig och lämplig att genomföra, kan man utföra preliminära studier med patientgrupper. Det gör att man lättare hittar eventuella brister i planeringen. Man ser också vad som är mest intressant att utvärdera och upptäcker om projektet kanske inte är värt att fullfölja.^{5,6}

Det här kan spara mycket tid, pengar och frustration. Vi kan ta exemplet med den behandlingsstudie av män med lokaliserad prostatacancer som vi beskrev i kapitel 11. Studiens utformning blev mycket bättre efter att man noga tänkt igenom hur läkarna skulle beskriva syftet och behandlingsalternativen för patienterna. Genom att undersöka hur patienter upplevde situationen insåg man vad männen som hade inbjudits till studien behövde veta och vad de oroade sig för. På så sätt fick forskarna hjälp att utforma den information som sedan gavs till tänkbara deltagare.⁷

3. Att publicera alla resultat och göra dem tillgängliga

Att bara redovisa delar av forskningsresultatet kan innebära en kraftig snedvridning av kunskapsläget. Resultat från vissa studier publiceras aldrig därför att de inte blev så som forskarna eller finansierarna hade förväntat sig. Om sådana studier aldrig avrapporteras försvinner de spår-

löst.⁸ Ett annat problem är selektiv rapportering, det vill säga att man bara redovisar vissa studieresultat och väljer bort andra som inte ger stöd åt den behandlingsmetod som undersökts.⁹ Patienter lider och dör på grund av snedvridna forskningsrapporter om behandlingseffekter. Detta är både oetiskt och ovetenskapligt.

4. Att skriva opartiska och meningsfulla forskningsrapporter

Men även när studier publiceras saknar de ofta viktig information som kunde ha gjort det lättare för läsarna att bedöma och tillämpa undersökningsfynden. En översikt av 519 randomiserade studier publicerade i ansedda tidskrifter i december 2000 visade att 82 procent av studierna inte beskrev processen med blindad fördelning, medan 52 procent inte informerade om hur man hade gjort för att minska felaktig registrering och mätning. I kapitel 6 beskrev vi båda dessa faktorer som avgörande för en bra studie.¹⁰ Den bristfälliga rapporteringen gäller även hur man beskriver de behandlingsmetoder som använts. En studie visade till exempel nyttan med att ge ett informationshäfte till patienter med känslig tarm, **IBS** (irritable bowel syndrome), jämfört med att inte göra det. Däremot beskrev inte forskarna vad häftet innehöll eller hur man kunde få tag i det. Andra patienter och läkare utanför forskningsprojektet kunde därför inte använda "behandlingen". Det här är bara ett av många exempel från en granskning av artiklar i ledande tidskrifter, en granskning som visade att ungefär var tredje artikel saknade den typen av avgörande information.¹¹

Det är dessutom ovanligt att forskare sätter sina nya resultat i deras sammanhang och jämför med tidigare, liknande undersökningar. Utan sådan grundläggande information (som vi beskrev i kapitel 8) är det omöjligt att veta vad resultaten faktiskt betyder. Hur stort det här problemet är, framgår av en större granskning som gjordes vid 3 tillfällen under 12 år. Av 94 rapporter från randomiserade studier, publicerade i 5 ledande medicin-tidskrifter åren 1997–2009, hade bara 26 (det vill säga 27 procent) hänvisat alls till systematiska översikter av liknande studier. Bara 3 av rapporterna hade uppdaterat befintliga översikter med de nya resultaten, så att man kunde se hur den samlade kunskapsbilden hade påverkats. Under de här

åren fanns det inget som tydde på att situationen höll på att bli bättre. Följden kan bli att beslut om behandling styrs av vilken tidskrift som läkaren har råkat läsa.

Färdplan mot en bättre framtid

Medicinsk forskning skulle kunna bedrivas av rätt skäl, och studierna skulle kunna genomföras och redovisas på ett bra sätt. Inget av de enskilda förslag som beskrivs här nedan är nytt. Men om patienter och vårdpersonal lyckas ta ett samlat grepp om frågorna kan våra åtta förslag utgöra en skiss till en färdplan som kan ge oss bättre medicinsk forskning och behandling.

1. Visa hur man bedömer tillförlitligheten i påståenden om behandlingseffekter

Om saker och ting ska kunna förändras måste människor bli mer medvetna om hur systematiska fel och slumpens inverkan kan förvränga resultat om behandlingseffekter. God forskning ska upptäcka och minimera felkällor, men detta är knappast något som folk i allmänhet känner till. Det krävs särskilda åtgärder för att ändra på detta, utbilda människor och se till att sådana frågor tas upp redan i skolan.

2. Satsa på systematiska översikter av studier av behandlingsmetoder

Man besvarar många frågor om behandling genom att systematiskt gå igenom befintlig forskning, uppdatera de översikter som redan finns och sprida resultaten till vårdpersonal och patienter. Idag tar det för lång tid innan resultat från nya studier läggs in i systematiska översikter. Ett viktigt mål för vården bör vara att åtgärda den här bristen genom att samla, sammanställa och sprida kunskap om behandlingseffekter.

3. Var öppen med ovisshet kring behandlingsmetoder

Vårdpersonal kan ha svårt att berätta att det råder osäkerhet om behandlingsmetoder, och patienter vill kanske inte alltid få reda på det. I stället invaggas man i en falsk trygghet, okunnig om att det vetenskapliga stödet är osäkert. Om vårdpersonal och patienter ska kunna förbättra situationen tillsammans måste båda parter inse att dåligt utvärderade behandlingar

kan göra stor skada. Alla behöver lära sig mer om hur forskningen ska läggas upp för att resultaten ska bli tillförlitliga. Och vi måste hitta de bästa strategierna för att det ska lyckas.

4. Satsa på forskning om frågor som patienter och personal vill ha svar på

De som finansierar forskning och de som bedriver den inriktar sig främst på grundforskning som kan gagna patienter först långt fram i tiden, och forskning som gynnar läkemedelsindustrins ekonomiska intressen. Så kallad klinisk behandlingsforskning, en tillämpad forskning om frågor som ingen tjänar pengar på men som ändå är viktig för patienterna, måste konkurrera om anslag (även när det gäller offentliga medel), och kostnaderna kan vara höga. Vi måste göra mer för att ta reda på vilka frågor som patienter och vårdpersonal ställer om behandlingsmetoder, och se till att forskningsfinansiärer tar hänsyn till detta och prioriterar studier som kan täppa till kunskapsluckorna.

5. Var konsekvent i fråga om samtycke till behandlingsstudier

Vårdpersonal som törs konstatera att vissa behandlingseffekter är osäkra, och som därför vill bedriva forskning i vården, måste vara mer strikta med att informera patienter än vad deras icke-forskande kollegor behöver vara. Detta kan verka ologiskt. När det råder en genuin osäkerhet om effekten av behandlingar borde det vara regel att göra randomiserade studier eller andra rättvisande utvärderingar. Att delta i behandlingsstudier borde inte beskrivas som mer riskfyllt än ordinarie vård, eftersom det skulle kunna tolkas som att rutinerna i den ordinarie vården alltid är säkra och effektiva.

6. Förbättra forskarvärldens hantering av kunskap

Många blir förvånade när de hör att forskare inte måste sammanställa befintlig kunskap när de ska ansöka om finansiering och etiskt godkännande av en ny studie. Följden är att det fortfarande görs alldeles för många dåligt upplagda och rent ut sagt onödiga studier, både ur etiskt och vetenskapligt perspektiv. Vi borde försöka förmå forskningsfinansiärer och etikprövningsnämnder att kräva systematiska översikter av befintlig forskning innan nya studier får påbörjas. Nya forskningsrapporter borde inledas med en hänvisning till systematiska översikter som beskriver varför ytterligare forskning behövs, och de borde avslutas med att redovisa hur det nya resultatet påverkar den samlade bilden.

7. Inför publiceringsregler som minskar risken för snedvridning

För att få bukt med snedvriden publicering behöver man införa vissa regler för hur en studie ska inledas. När man påbörjar en studie ska man registrera den och offentliggöra forskningsprotokollen så att de kan granskas. Detta är mycket viktigt, eftersom man annars inte kan kontrollera att en studie har genomförts i enlighet med sitt protokoll. När studien avslutas ska man publicera samtliga resultat och göra rådata tillgängliga för kritisk granskning och fortsatt analys. Man bör exempelvis kontrollera att de utfallsmått som presenteras är desamma som angetts i försöksprotokollet.

8. Kräv öppenhet om kommersiella bindningar, jäv och andra intressekonflikter

Det finns numera påtagliga bevis för att ekonomiska intressen och andra särintressen ibland går före patientintresset när man lägger upp, genomför, analyserar, tolkar och tillämpar forskning. Detta undergräver det ömsesidiga förtroende som behövs för att forskningen ska kunna gagna patienterna på bästa sätt. Vi bör kräva av alla inblandade parter, från kommersiella företag till patientorganisationer, att de öppet redovisar om de har andra intressen än patienternas välbefinnande.

Vi måste göra något nu

Det har länge varit dags för en nyordning inom behandlingsforskningen. Om vårdpersonal och patienter agerar tillsammans är de åtgärder vi föreslår i högsta grad genomförbara. Det finns skäl att kräva en förändring – nu.

EN HANDLINGSPLAN

EXEMPEL PÅ VAD DU SOM PATIENT KAN GÖRA

- ✓ Fundera på vilka frågor om behandlingseffekter som du tycker är viktiga. Lär dig att känna igen osäkerhet: ta ordet, ställ frågor, begär ärliga svar.
- ✓ Var inte rädd för att fråga din läkare om vilka behandlingsmetoder som finns, vad som kan hända om du väljer en viss behandling och vad som kan hända om du inte gör det.
- ✓ Var skeptisk till påståenden och uppgifter i medier om "genombrott" för nya behandlingar, och till hur "statistik" redovisas i medierna – särskilt siffror i rubriker!
- ✓ Ifrågasätt behandlingsmetoder som enbart bygger på förutfattade meningar eller vaga förhoppningar och saknar vetenskapligt stöd.
- ✓ Se upp med onödiga sjukdomsstämplor och överdiagnostik. Ta reda på om ett tillstånd innebär en hög eller låg risk för dig. Fråga vad som kan hända om man väntar lite med behandlingen.
- ✓ Om du ska delta i en behandlingsstudie, kontrollera att forskningsprotokollet är registrerat och offentliggjort, att protokollet hänvisar till systematiska översikter som visar att studien behövs, och att samtliga resultat kommer att publiceras i sin helhet och skickas till alla deltagare som vill ha dem.
- ✓ Stöd och samarbeta med vårdpersonal, forskare, forskningsfinansiärer och andra som försöker främja forskning om viktiga kunskapsluckor – otillräckligt belysta frågor.
- ✓ Sprid kunskap om riskerna med snedvriden forskning. Försök påverka politiker och andra opinionsbildare så att de inser att träning i sådan källkritik bör finnas på skolschemat.



EN GUIDE TILL SÄKER VÅRD

Socialstyrelsen har gett ut en handbok för patienter som har eller kan få upprepade kontakter med vården. Syftet är att man som patient ska bli mer delaktig och kunna medverka till en trygg och säker vård. Handboken ger många goda råd om hur man kan förbereda sig inför samtal med vårdpersonal, undersökningar och behandlingar. Här följer några exempel på frågor som man kan vilja ha svar på.

När det gäller prover och undersökningar kan man bland annat behöva få veta (och fråga):

- Varför tas provet?
- Varför görs undersökningen?
- Finns det några risker?
- Finns det andra alternativ?

Som patient har man också rätt att få information om vilken eller vilka behandlingar man kan få och om man kan välja mellan olika metoder. Man ska få information om syftet med behandlingen, hur den går till, eventuella biverkningar eller andra risker och vilket resultat man kan förvänta sig på kort och lång sikt.

När det gäller val av behandlingsmetod kan man till exempel fråga:

- Vilka behandlingsalternativ finns det?
- Vilka är för- och nackdelarna?
- Vad händer om jag inte får någon behandling?
- Finns det några biverkningar eller risker med behandlingen?
- Hur vet jag att behandlingen fungerar?
- Var kan jag hitta mer information om min sjukdom och behandling?

KÄLLA: SOCIALSTYRELSEN. MIN GUIDE TILL SÄKER VÅRD, UTGIVEN 2011 OCH UPPDATERAD 2013. DEN KAN BESTÄLLAS FRÅN SOCIALSTYRELSEN, ARTIKELNR 2011-1-6 ELLER LADDAS NER PÅ WWW.SOCIALSTYRELSEN.SE

Källhänvisningar

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86–89.
2. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321–8.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235–40.
4. Finfer S, Bellomo R, Bryce N, et al (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247–56.
5. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. Shared decision making and risk communication in general practice – a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Rapport till Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.
6. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, April 2004. www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332
7. Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the Protect Study Group. Improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766–70.
8. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org)
9. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457–65.
10. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159–62.
11. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472–4.

Lästips och fördjupning

På sidan 226 finns en lista med exempel på svenska webbplatser där man kan läsa mer om vad som gäller i Sverige. Här nedan följer en lista med huvudsakligen engelskspråkiga lästips och fördjupning, men även en del svenskt material.

Om rättvisande behandlingsstudier generellt

Webbplatser

Testing Treatments Interactive

På www.testingtreatments.org finner du en gratis elektronisk version av den andra utgåvan av Testing Treatments, och där kommer översättningar och annat material att läggas in. Översättningar av den första utgåvan av Testing Treatments finns på arabiska, kinesiska, tyska, italienska, polska och spanska.

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (skriv "research" i sökfönstret)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org

Healthtalk.org

www.healthtalk.org

US National Cancer Institute

Undervisningsmaterial om kliniska studier

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials>

Böcker

Ingrid Carlberg. *Pillret : en berättelse om depressioner och doktorer, forskare och Freud, människor och marknader*. Stockholm: Norstedt, 2008.

Bengt Furberg, Curt Furberg. *Allt är inte guld som glimmar*. Mölndal: Glaxo, 1992.

Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.

Trisha Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4:e utg. Oxford och London: Wiley-Blackwell och BMJI Books, 2010.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Fritt tillgänglig på www.jameslindlibrary.org

Ragnar Levi. *Vettigare vård: evidens och kritiskt tänkande i vården*. Stockholm: Norstedt, 2009.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Fritt tillgänglig på www.jameslindlibrary.org

Om behandlingseffekter

SBU

www.sbu.se

Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

Om ovisshet – vetenskapliga kunskapsluckor

SBU:s databas över vetenskapliga kunskapsluckor

www.sbu.se/sv/Publicerat/Sok-kunskapsluckor

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs)

www.library.nhs.uk/duets

Internationella register över pågående studier

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

EU Clinical Trials Register

www.clinicaltrialsregister.eu

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

Om bättre och mer relevant behandlingsforskning

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Främjar aktivt samarbete mellan patienter och behandlare för att kartlägga och prioritera viktiga osäkerhetsfaktorer om behandlingsaspekter.

Cochrane Consumer Network

consumers.cochrane.org

Uppmuntrar till engagemang från patienter i systematiska översikter över behandlingar framtagna av Cochrane Collaboration.

Vetenskapsrådet

www.vr.se

I samarbete med Sveriges landsting stöder Vetenskapsrådet bland annat klinisk behandlingsforskning. Forskningen ska hålla hög vetenskaplig kvalitet och bidra till förbättrad hälso- och sjukvård.

Om hur forskning utvärderas

Critical Appraisal Skills Programme

www.casp-uk.net

Organiserar workshopar m.m. för att hjälpa enskilda att bli bättre på att hitta och tolka resultat från forskning.

United States Cochrane Center: *Understanding Evidence-based Healthcare:*

A Foundation for Action

us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcare-foundation-action

En internetkurs som ger enskilda grundläggande insikter i evidensbaserad medicin och därtill hörande begrepp och färdigheter.

Om patientmedverkan och delat beslutsfattande

Inspektionen för vård och omsorg, IVO

www.ivo.se

Myndighet som utövar tillsyn över verksamheter inom socialtjänstområdet och hälso- och sjukvården, samt över hälso- och sjukvårdspersonal. IVO hanterar klagomålsärenden från enskilda patienter eller anhöriga samt anmälningsärenden enligt lex Sarah och lex Maria.

Patientnämnd

En fristående och opartisk instans som enligt lag ska finnas i alla landsting och regioner, och som ger stöd och hjälp. Kontaktuppgifter finns på hemkommunens, landstingets eller regionens webbplats.

Handikappförbunden

www.hso.se

Handikappförbunden är en organisation i Sverige som består av en rad rikstäckande funktionshindersförbund. Uppdraget är att vara funktionshindersrörelsens enade röst mot regering, riksdag och centrala myndigheter.

Patientföreningar och handikapporganisationer

www.skane.se/sus/patientforeningar

Skånes universitetssjukhus och sjukhusbiblioteken med Patientforum har tagit fram en förteckning över patientorganisationer i Skåne

Anhörigas Riksförbund

www.ahrisverige.se

En partipolitiskt och religiöst obunden organisation som stöder anhöriga och anhörgivare oavsett ålder, kön eller diagnos hos den som vårdas.

Informed Medical Decisions Foundation

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center: Center for Shared Decision Making

www.dartmouth-hitchcock.org/medical-information/decision_making_help.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

Svenska organisationer och myndigheter

1177 Vårdguiden

www.1177.se

Etikprövningsnämnderna

www.epn.se

Folkhälsomyndigheten

www.folkhalsomyndigheten.se

Handikappförbunden (HSO)

www.hso.se

Inspektionen för vård och omsorg (IVO)

www.ivo.se

Läkemedelsupplysningen

telefon 0771-46 70 10

Läkemedelsverket

www.lakemedelsverket.se

Myndigheten för delaktighet

www.mfd.se

Socialstyrelsen

www.socialstyrelsen.se

Statens beredning

för medicinsk utvärdering (SBU)

www.sbu.se

Statens medicinsk-etiska råd (SMER)

www.smer.gov.se

Sveriges kommuner och landsting (SKL)

www.skl.se

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

www.tlv.se

Vetenskapsrådet

www.vr.se

Vårdanalys

www.vardanalys.se

Vårdverktyget, sjukhusbibliotek

www.vardverktyget.se

Användbara ord

bias »systematiskt fel.

biverkan biverkning, *adverse drug reaction*, oönskad effekt av läkemedel (ibland av annan medicinsk behandling, till exempel strålbehandling). Biverkan kan vara ett uttryck för att personen har hög känslighet för läkemedlets farmakologiska verkningar, kan vara orsakad av allergisk överkänslighet med mera eller kan vara en placeboeffekt (en sådan negativ placeboeffekt kallas även noceboeffekt).

blindning maskering, åtgärder för att hemlighålla vissa centrala omständigheter i en undersökning tills den är avslutad och resultaten ska bearbetas. Viktigaste exemplet: i en blindad klinisk behandlingsprövning är det okänt vilka deltagare som får den ena eller den andra av de prövade behandlingsformerna. En viktig upplysning är vilka av parterna som uppgifterna har hållits hemliga för – deltagare, försöksledare, prövningspersonal eller statistiker. Se också »**enkelblind prövning** och »**dubbelblind prövning**.

bortfall personer (patienter eller friska försökspersoner) som har gått med på att delta i en undersökning men som lämnat denna innan den fullbordats. Termen bortfall används ibland också i form av ”primärt bortfall”, de personer som är lämpliga för att delta i en undersökning men som avböjer, är bosatta för långt borta med mera.

Cochrane-samarbetet Cochrane Collaboration, internationellt nätverk av läkare, andra forskare och patienter. Utför »**systematiska översikter** och »**metaanalyser** av publicerade medicinska undersökningar avseende behandlingseffekter för att få fram resultat som kan läggas till grund för »**evidensbaserad sjukvård**.

compliance ”följsamhet”, en patients (eller frisk försökspersons) efterlevande av medicinska föreskrifter och ordinationer, till exempel när det gäller intag av läkemedel. Bygger ofta på en samsyn mellan patient och läkare. Termen används både vid kliniska prövningar och i det ordinära sjukvårdsarbetet.

confounding vilseledning när data från en studie tolkas. Uppstår när ett orsaks-samband som man studerar påverkas av en eller flera länkade förväxlingsfaktorer (*confounders*) som inte beaktats. Exempel: om man studerar sambandet mellan alkohol och cancer genom att jämföra antalet cancerfall bland högkonsumenter respektive lågkonsumenter av alkohol är rökvanorna en confounder, eftersom det sannolikt finns fler rökare bland högkonsumenterna och eftersom rökning ökar risken för cancer. En felaktig slutsats orsakad av confounding kan undvikas genom att studien konstrueras med hänsyn till confounders (till exempel att alkoholstu-

dien utförs enbart på icke-rökare) eller genom att den statistiska resultatbearbetningen innefattar korrektion för confounders.

dubbelblind prövning klinisk prövning där varken deltagare eller prövningspersonal (läkare med flera) vet vilken av de prövade åtgärderna som en viss deltagare får.

dödlighet mortalitet, antalet dödsfall per år bland ett visst antal personer (vanligen 100 000) under en viss tidsperiod (till exempel ett år). Kan avse samtliga dödsfall i hela befolkningen i ett land, eller dödligheten för ett kön, en viss åldersgrupp eller en viss dödsorsak.

enkelblind prövning klinisk prövning där endast den ena av parterna är ovetande om vilken åtgärd en viss deltagare får. Vanligen är det deltagarna som är ovetande, medan prövningspersonalen har kännedom (på grund av svårigheter att genomföra blindning).

evidens bevis – något som bedöms visa att ett visst förhållande gäller (av latinets *evidentia* "tydlighet"). I termen »**evidensbaserad sjukvård** är evidens det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade vetenskapliga observationer, som ska uppfylla bestämda krav på tillförlitlighet så att de sammantaget kan anses utgöra "bästa tillgängliga bevis" i en viss fråga. Jämför »**systematisk översikt**, »**metaanalys**.

evidensbaserad sjukvård (medicin) *evidence-based health care (medicine)*, medveten och systematisk användning inom medicinskt arbete av bästa tillgängliga vetenskapliga faktaunderlag (»**evidens**), tillsammans med klinisk erfarenhet och patientens preferenser.

exklusionskriterier omständigheter som utesluter en person från att erbjudas att delta i en undersökning, eller utesluter en viss studie från att tas med i en systematisk granskning. Dessa kriterier ska vara angivna i undersökningens »**protokoll**. Exempel: personen har, förutom den sjukdom som ska studeras, också en annan sjukdom som kan väntas störa bedömningen. Graviditet är ett exklusionskriterium i nästan alla tidiga läkemedelsprövningar. Termen används även vid »**metaanalys** och »**systematisk översikt** och avser då omständigheter som gör att resultaten från en viss studie inte kan tas med.

experiment vetenskaplig undersökning där aktiva planlagda åtgärder ingår. Begreppet omfattar biokemiska experiment, undersökningar på levande vävnadsceller i laboratoriet och undersökningar på djur. Även undersökningar som utförs på människor (till exempel »**läkemedelsprövningar**) kan kallas experiment; detta är dock mindre vanligt i Sverige. Se även »**observationsundersökning**.

exposition förhållandet att en person är, eller har varit, utsatt (exponerad) för någon miljöfaktor. Exempel: exposition för kemikalier i arbetsmiljön. Att en person tar eller tagit ett visst läkemedel kallas exposition i samband med läkemedelsstudier.

fall-kontrollundersökning metod att »**retrospektivt** (bakåtblickande) studera – samband mellan en viss »**exposition** och sjukdom eller missbildning. Personer som har det tillstånd (till exempel den diagnos) som ska studeras ("fallen") jämförs beträffande exposition med "kontroller" som saknar tillståndet. För varje fall utses en eller flera kontroller. Fall och kontroller måste vara lika varandra beträffande ålder och kön, ofta även beträffande bostadsområde, yrke med mera (matchning).

falskt positiv/negativ felaktigt utfall av ett diagnostiskt test för en viss sjukdom. Falskt positiv ("falskt alarm") betyder att testet utföll onormalt (positivt) trots att individen inte hade sjukdomen, falskt negativ ("missad diagnos") att testet utföll normalt (negativt) trots att individen hade sjukdomen.

historiska kontroller patienter som i efterhand används som jämförelsegrupp (kontroller) vid en senare utförd prövning. Prövningen görs då utan samtidig kontrollgrupp, och resultaten jämförs i stället med de tidigare registrerade resultaten. Historiska kontroller kan ge missvisande resultat, eftersom patientgrupperna har begränsad jämförbarhet: »**randomisering** (lottning till behandling) har inte skett, diagnoskriterier kan ha förändrats med mera.

HTA health technology assessment, »**utvärdering av medicinska metoder**.

hypotes vetenskaplig frågeställning som ligger till grund för en undersökning av något slag. I de flesta sammanhang finns minst två hypoteser. Nollhypotesen säger att det inte finns något samband mellan studerade faktorer respektive att ingen skillnad finns eller uppstår mellan två grupper. Alternativhypotesen (mothypotesen) anger att det finns ett samband eller en skillnad. I vissa undersökningar kan mer än en alternativhypotes ställas upp. De flesta undersökningar utförs för att man hoppas kunna påvisa ett samband eller en skillnad och alltså, med viss statistisk säkerhet, kunna avvisa nollhypotesen.

hälsoekonomi ekonomisk teori och metodik tillämpad på området hälsa. Omfattar bland annat ekonomiska analyser av hälso- och sjukvårdens metoder där resultat relateras till kostnaderna.

informerat samtycke en persons samtycke till att exempelvis delta i en klinisk prövning, efter att ha fått muntlig och skriftlig information om vad prövningen innebär. Informationen gäller bland annat studiens bakgrund och syfte, hur studien går till, fördelar och eventuella risker med att delta, hur data och sekretess kommer att hanteras, hur man får information om studiens resultat, vad som gäller i fråga om försäkring och ersättning samt frågor om frivillighet och ansvar. Frivilligheten innebär bland annat att man ska kunna avstå utan att det påverkar ens framtida vård.

inklusionskriterier de betingelser som ska finnas för att en person ska kunna erbjudas att delta i en undersökning. Kriterierna, som ska vara angivna i projektpla-

nen, kan gälla en viss sjukdomsdiagnos, åldersgrupp med mera. Att »**informerat samtycke**» getts är ett obligatoriskt inklusionskriterium. Deltagande i undersökningen kräver dessutom att inget av »**exklusionskriterierna**» föreligger. Termen inklusionskriterium används även vid »**metaanalys**» och »**systematisk översikt**» och avser då vilka villkor som en publicerad undersökning ska uppfylla för att dess data ska accepteras i analysen.

kausalsamband orsak–verkansamband. Ett tidssamband, det vill säga att A händer före B, behöver inte betyda att A orsakar B, det vill säga att kausalsamband föreligger. Likaså gäller att ett statistiskt samband (»**korrelation**») inte bevisar kausalsamband. Ett flertal kriterier och metoder kan behöva tillämpas för att ge starkt stöd för att kausalsamband föreligger eller saknas.

klinisk benämning på allt löpande arbete och all forskning som gäller att diagnostisera, förebygga och behandla sjukdom och som utförs i kontakt med de patienter respektive personer det gäller.

klinisk prövning undersökning som avser att fastställa för- och nackdelar med en metod för att diagnostisera, förebygga eller behandla en sjukdom. En prövning är ofta jämförande: i den ena deltagargruppen tillämpas den nya metoden, i den andra en etablerad metod, placebo eller ingen åtgärd. Den sistnämnda gruppen kallas kontrollgrupp. En jämförande klinisk prövning kallas därför kontrollerad klinisk prövning. Vanligt är att deltagargrupperna kommer till stånd genom »**randomisering**» (lottning) och att »**blindning**» tillämpas. En klinisk prövning ska vara godkänd av en regional etikprövningsnämnd innan den får påbörjas. Om det rör sig om en »**läkemedelsprövning**» krävs dessutom medgivande från Läke­medelsverket.

klusterrandomisering »**randomisering**» där det inte är individer utan enheter med grupper av individer som fördelas slumpmässigt, exempelvis vårdcentraler, skol­klasser, kliniker eller kommuner. Slutsatser om skillnader eller effekter kan bara dras på klusternivå, inte på individnivå.

kohortundersökning studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, det vill säga har vissa definierade egenskaper gemensamt. Exempelvis alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss tumörsjukdom eller tillhör en åldersgrupp i ett geografiskt område. Vanligen gäller undersökningen två eller flera olika undergrupper i kohorten som ska jämföras med avseende på förloppet på lång sikt, till exempel överlevnad, uppkomsten av vissa angivna händelser eller förändring av mätetal. En typisk kohortundersökning är en observationsstudie, det vill säga prövning av olika behandlingar ingår inte. Dock kan två grupper av patienter, som fått två olika läkemedel ordinerade för samma sjukdom, följas framåt som två kohorter. Förfarandet har nackdelen att grupperna inte tillkommit genom »**randomisering**», vilket bland annat kan medföra att de inte är fullt jämförbara. Allt detta gäller det typiska förhållandet att en kohortundersökning är prospektiv, det vill

säga deltagarna följs framåt i tiden. Någon gång utförs en kohortundersökning retrospektivt. Man utnyttjar då individrelaterade data som finns registrerade i pålitliga källor sedan ett antal år tillbaka, väljer ett startår i det förflutna och går sedan framåt i tiden mot nuläget och noterar registrerade förändringar eller händelser.

konfidensintervall talintervall som med en viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett medeltal eller en »**oddskvot**. Konfidensintervallet innehåller alla tänkbara värden som inte kan förkastas på grundval av föreliggande data. Vanligen anges den övre och den nedre gränsen för ett konfidensintervall som har 95 procents sannolikhet.

kontrollerad undersökning undersökning som är jämförande, det vill säga vars deltagare är indelade i två eller flera grupper. Det vanligaste exemplet är kontrollerad »**klinisk prövning**, men även »**fall-kontrollundersökning** och »**kohortundersökning** hör hit.

kontrollgrupp den deltagargrupp i en klinisk prövning som antingen får överksam behandling eller en ordinär behandling. Gruppens resultat jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling, till exempel ett nytt läkemedel. Begreppet omfattar också kontrollgruppen i en »**fall-kontrollundersökning**.

korrelation viss samvariation mellan två variabler. Om mätetalen för den ena variabeln ökar när den andras mätetal ökar finns en positiv korrelation, om ändringarna går åt inbördes motsatt håll en negativ korrelation. En statistiskt påvisad korrelation bevisar inte att det finns något »**kausalsamband** (orsakssamband) mellan variablerna.

kostnadseffektivitet kostnaden för en viss åtgärd satt i relation till dess effekt.

kvalitativ undersökning studie som inte i första hand besvarar frågor genom siffermässiga resultat utan som tolkar händelser och utvecklar begrepp. Vägjorda kvalitativa studier kan till exempel ge kunskap om patienters upplevelser och tolkningar av sin sjukdom och av de åtgärder som erbjuds. Syftet är ofta att skapa fördjupad förståelse för attityder och idéer som ligger bakom människors handlingar, formuleringar och beslut. Det vanligaste arbetssättet är omfattande intervjuer.

livskvalitet en persons syn på sitt eller andras livsvärde, sådan den framgår av systematiska intervjuer som följer något av flera konstruerade enkätinstrument för värdering av livskvalitet. Livskvalitet är en av effektvariablerna i många kliniska prövningar.

läkemedelsprövning »**klinisk prövning** som systematiskt värderar effekter och biverkningar av läkemedel. Det vanligaste är att ett nytt läkemedel jämförs antingen med överksam behandling (placebo) eller med ett läkemedel som är i allmänt bruk vid sjukdomen ifråga. Som vid alla kliniska prövningar ska det finnas

en detaljerad prövningsplan (ofta kallad protokoll) som bland annat anger på vilka sätt effekterna ska mätas och tänkbara biverkningar bedömas.

maskering se »**blindning**.

metaanalys statistisk metod att göra en sammanvägning av ett antal jämförande undersökningar genom att kombinera deras resultat. Genom att väga samman resultaten från flera studier som är oberoende av varandra minskar man slumpens inflytande på resultaten och därmed risken för felaktiga slutsatser om behandlingseffekter. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (till exempel »**oddskvot**) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls). Metaanalyser ingår ofta i en »**systematisk översikt**.

mortalitet se »**dödlighet**.

multicenterstudie klinisk undersökning som utförs vid ett flertal centrer (kliniker, sjukhus) för att man inom en rimlig tid ska kunna studera ett tillräckligt antal patienter.

negativ 1. om utfall av diagnostiskt test: ett normalt resultat, som talar mot sjukdom.
2. om resultat av prövning: ingen effekt eller skillnad kunde påvisas.

observationsundersökning studie där ingen aktiv åtgärd vidtas. Exempel: »**fall-kontrollundersökning**, »**kohortundersökning**.

odds oddstal, antalet fall av "händelse" dividerat med antalet fall av "icke-händelse". Exempel: i en grupp personer med en viss sjukdom är antalet som exponerats för en viss riskfaktor dividerat med antalet som inte exponerats ett odds.

oddskvot *odds ratio*, OR, kvoten mellan två odds. Exempel: odds exponerade/icke exponerade bland personer med en viss sjukdom dividerat med motsvarande odds bland friska. Oddskvoten ger en uppfattning om hur starkt sambandet är mellan exponeringen och sjukdomen.

placebo behandling som avses vara biologiskt överksam och som används för att jämföra effekter och biverkningar med dem hos aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar (till exempel "blindtabletter"), men placeboåtgärder kan ibland användas vid prövning av kirurgi, sjukgymnastik med mera.

positiv 1. om utfall av diagnostiskt test: ett onormalt resultat, som talar för sjukdom.
2. om resultat av prövning: en skillnad eller effekt kunde påvisas.

population grupp personer som har något gemensamt, till exempel alla personer i Sverige, alla personer i ett visst landsting med en viss sjukdom. En klinisk undersökning utförs i regel på ett urval ur en population, till exempel de personer med en viss diagnos som är kända vid en viss mottagning, inte bor alltför långt bort, accepterar att delta i undersökningen och uppfyller dess inklusions- och exklusionskriterier. En sådan urvalsgrupp kan också kallas en (studie)population. I vidare statistisk bemärkelse är en population ett antal enheter eller företeelser som undersöks, till exempel transplanterade organ, cellkulturer, besök på läkarmottagning, tillverkade produkter.

protokoll projektplan eller prövningsplan för klinisk prövning eller annan studie.

publikationsbias snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att forskare, ibland också tidskriftsredaktörer, föredrar att publicera undersökningar som givit positivt resultat, till exempel visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde blir omotiverat gynnsam.

randomiserad kontrollerad undersökning *randomized controlled trial*, RCT, undersökning som är både randomiserad (deltagarna lottas till behandlingsgrupp eller kontrollgrupp) och jämförande (kontrollerad).

randomisering slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning. Randomiseringen avser att fördela okända förväxlingsfaktorer (*confounders*) lika mellan grupperna och göra grupperna önskvärt jämförbara till sin sammansättning; slumpen kan dock åstadkomma vissa skillnader om studien är liten. Randomiseringen är förutsättningen för att man med statistiska metoder ska kunna bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit på grund av den prövade behandlingen och inte genom slumpens verkan. Randomisering utförs till exempel genom att en dator genererar en slumpmässig sekvens (randomiseringskod) som avgör till vilken av undersökningens olika grupper varje ny deltagare ska föras.

RCT se »**randomiserad kontrollerad undersökning**.

retrospektiv undersökning undersökning som är tillbakablickande, det vill säga utnyttjar data som är anskaffade, respektive händelser som inträffat, innan undersökningen startades. Ett typiskt exempel är »**fall-kontrollundersökning**, men även »**kohortundersökning** kan ibland utföras retrospektivt.

screening (eng för sållning) storskalig verksamhet där en befolkning erbjuds undersökning för upptäckt av vissa icke diagnostiserade sjukdomar eller riskfaktorer för sjukdom. Exempel: massundersökning av blodfettvärden, blodtryck med mera; allmän mammografiundersökning av kvinnor i vissa åldrar.

studie vetenskaplig undersökning. Termerna "studie" och "undersökning" används ofta synonymt.

surrogatmått mått (utfall) som har ett samband med den effekt som är det egentliga slutmålet för en åtgärd och som i en klinisk prövning används som ersättare för denna. Exempel: vid prövning av ett nytt kolesterolsänkande läkemedels förmåga att bromsa utvecklingen av åderförkalkning (ateroskleros) och därmed minska risken för hjärtinfarkt är läkemedlets kolesterolsänkande effektivitet ett surrogatmått. Användningen av surrogatmättet kan försvaras som ett tidigt steg i studierna av det nya läkemedlet. En definitiv bedömning av läkemedlets värde kräver dock i de flesta fall att man också utför studier som är tillräckligt stora och långvariga för att den förmodade förmågan att reducera risken för hjärtinfarkt ska ha möjlighet att bli bevisad.

syndrom symtomkomplex, grupp av symtom som (oftare än slumpmässigt) förekommer tillsammans. Ett syndrom kan vara karakteristiskt för en viss sjukdom. Vissa syndrom förekommer dock vid helt olika sjukdomar.

systematisk översikt översikt som avser en tydligt formulerad fråga och som använder systematiska metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma alla tillgängliga och relevanta studier samt för att samla in och analysera uppgifter från dessa. Statistiska metoder (»**metaanalys**») används ibland för att analysera och sammanfatta resultaten av de inkluderade studierna.

systematiskt fel »**bias**, snedvridning, resultatfel som uppstår genom procedurfel, effektbedömningsfel eller annat mänskligt fel under en undersökning. Omfattar även fel som görs i bedömningen eller hanteringen av resultaten.

urval stickprov, sampel, *sample*, de enheter i en population som valts ut för en undersökning. I medicinska sammanhang är ett urval de patienter (ibland friska personer) som, från en större population, valts ut för en studie. Idealt ska urvalet vara slumpmässigt, det vill säga varje person i populationen (till exempel alla i ett geografiskt område som har en viss sjukdom) ska ha haft lika stor sannolikhet för att ingå i undersökningen. I praktiken uppfylls detta sällan, se »**population**.

utvärdering av medicinska metoder *health technology assessment*, HTA, systematisk utvärdering av effekter och kostnader av olika metoder för profylax, diagnostik och behandling inom hälso- och sjukvården. Innefattar medicinska, ekonomiska, sociala och etiska aspekter. Utvärderingsrapporterna ska vara vägledande för såväl hälso- och sjukvårdens utövare och för dess politiska och administrativa ledning som för patienter och allmänhet.

Index

Sökord	Sida	Sökord	Sida
Ablin, Richard	67	blödningar	25, 162
absoluta riskminskningen	198	Bosk, Charles	90
acetylsalicylsyra	45, 83	Brittiska vetenskapssamfundet	130
aids	157	brännskadade	213
aktiv övervakning	184	bröstbevarande kirurgi	48
aktivister	178	bröstcancer	87
akut lymfoblastisk leukemi	109	cancer i vagina	38
andnödssyndrom	160	cerebral pares (CP)	86, 87
aneurysm	62	citrusfrukter	100
animal magnetism	110	Clement-Jones, Vicky	178
anonymiserade data	146	Cochrane Collaboration	176
anpassad granskning	147	COMARE	73
antibiotika	86	Crile, George	49
antracykliner	31	cyklofosamid	31
aorta	62	cytostatika	46, 87
apné	85	datortomografi (DT)	69
aprotinin	162	de stora talens lag	120
artrit	96	defibrillator	79
artrossmärta	101	delat beslutsfattande	192
arvsmassan	70	diabetes mellitus	205
Baby and child care	35	diabeteskoma	101
Balfour, Thomas Graham	103	diabeteskomplikationer	205
barnleukemi	89	diazepam	83
behandlingseffekter	79	dietylstilboestrol	98
belladonna	103	djur- och laboratoriestudier	167
benmärgen	52	djurstudier	138, 161
betakaroten	202	DNA	167
beteendevetare	184	dold fördelning	104
bilirubin	114	dubbelblindning	105, 110
blindning	110	Duchennes muskeldystrofi	70
blodcancer	80	dyspepsi	25
blodproppsbildning (trombos)	29	dödfödda barn, dödfödslar	37, 38
blodtransfusioner	162	dödligheten	36
blåsningen	81	egenintressen	135
blödning i hjärnan	83	eldsmärken	80

Sökord	Sida	Sökord	Sida
EMA	28, 181	havandeskapsförgiftning (preeklampsi)	83, 156
endarterektomi	156	hemangiom	81
enkätundersökningar	175	HER2	30
epiduralbedövning	160	Herceptin	46
etikprövningsnämnder	137, 144	hexametonium	138
etiskt ansvar	206	Hill, Bradford	139
EU-direktivet för kliniska läkemedelsprövningar	145	historiska kontrollgrupper	101
evidensbaserad	31, 206	hiv	157
fall-kontrollstudier	163	hjärnhinneinflammation (meningit)	99
falskt alarm	63, 64	hjärnskada	161
familjehistorik	70	hjärnskador hos spädbarn	114
fastebloodsocker	205	hjärt- och kärlkomplikationer	26
FDA	25, 73	hjärt-kärlsjukdom	83
fenylalanin	62	hjärtinfarkt	39, 83
fenylketonuri (PKU)	62	hjärtinfarkt och stroke	39
fenytoin	83	hjärtrytmrubbning	79
Fisher, Bernard	49	hormonbehandling	102
fokusgrupper	163, 183	human albuminlösning	213
folkhälsan	72	Huntingtons sjukdom	70, 201
formuläret för informerat samtycke	147	hypertoni	204
forskningsprotokoll	108, 137, 144	högdoscytostatika	53
frysning	80	högt blodtryck, rökning och höga kolesterolnivåer i blodet	62
förebyggande	45	IBS	215
förstadier till cancer	53	ibuprofen	25, 163
förväntad livslängd		icke-invasiv tumörform	53
föräldrakysen	81	imatinib	80
gammalinolensyra (GLA)	41	immunsystem	157
gen	70	impotens	65
genetiska forskningen	167	infertilitet	114
gentester	70, 201	inflammationshämmande	42
gissningar	86	inkontinens	65
grupprandomisering	106	insulin	80, 101
grå starr	204	intention-to-treat	107
Guillain-Barrés syndrom	112	"intention-to-treat"-analys	107
Gurkörtsolja	41	Interferon	180
Halsted, William	46	IRB	144

Sökord	Sida	Sökord	Sida
James Lind Alliance	176	Lord Rayleigh	130
jämförelser	99	lorkainid	134
kalciumentagonister	161	Ludvig XVI	110
kammarflimmer	79	lunginflammation	157
kirurgi	87	lungskador	138
kliniskt relevant	123	lymfkörtlar	46
klusterrandomisering	106	långvarighetsfel	59
knäledsartros	163	läkemedelsbiverkningar	32
Kocher, Theodor	113	Macmillan Cancer Support	178
kohortstudier	163	magblödningar	83
kommersiella intressen	135	magnesiumsulfat	156
komplementär	96	Magpie-studien	157
komplementärmedicinen	21	magsår	25
konfidensintervall	121	mammografiundersökning	53
konfirmeringsfel	97	marknadsbaserad medicin	133
konjugerade östrogener (Premarina)	39	marknadssegmentering	133
konsekvensanalyser	176	maskering	110
konstgjord höftled	82	massmarknad	164
konstgjorda leder	101	massundersökningar	71
korta andningsuppehåll	85	Mastectomy Association	178
kortisonkräm	40	me-too-läkemedel	164, 165
kortisonpreparat	81, 83	medikaliseringen	70
kosttillskott	42	Mesmer, Anton	110
krampfall	83	mesmerism	110
krampförebyggande läkemedel (antikonvulsiva medel)	156	metaanalys	125, 134
kronisk myeloisk leukemi (KML)	80	metastaserad/ metastaserande (spridd) bröstcancer	30, 53
Kushner, Rose	50, 178	miljön	70
kumulativ	162	missbildningar	113
kumulativ metaanalys	137	missbildningar av könsorganen	38
kärldmissbildningar	80	missfall	37
laboratoriestudier	50	morfin	100
lansering av diagnoser	133	morotsdieten	97
laserbehandling	80	multipel skleros (MS)	180
lead time bias	60	muskelknuta (myom)	39
leukemi	89	myxödem	113
levande	37	naproxen	25, 26
Lind, James	22	naturalförloppet	96

Sökord	Sida	Sökord	Sida
neuroblastom	58	radikal kirurgi	48
neuroleptika (antipsykotiska läkemedel)	158	radikal mastektomi	177
Neurosedyn	101	randomiserad studie	50, 53, 63
NICE	30	randomiserad överkorsningsstudie	105
nimodipin	161	randomisering	104
NSAID	25, 163	REC	144
omfattande "lokal" operation	46	relativa riskminskningen	198
osäkerhet	83	reliabiliteten	121
osäkra faktorer	206	reumatoid artrit	114
patient- och konsumentorganisationer	181	riskkommunikation	206
patientorganisationer	181	riskkvot	119
patientregister	29	Roche, Ellen	138
patientsamtycke	207	rofecoxib	114
perniciös anemi	80	rubbning av hjärtrytmen (arytmi)	36
Peto, Richard	51	ryggbedövning	160
PHARMAC	31	rätt dosering	46
placebo	97, 110, 123	rättvisande prövningar	21
placentainsuffiensen	38	röda födelsemärken	80
plötslig spädbarnsdöd	35	salamipublicering	135
pneumotorax	100	saltlösning	213
polyper i tjock- och ändtarm	26	Salzburgdeklarationen om delat beslutsfattande	206
populationer	106	scharlakansfeber	103
portvinsmärken	80	schizofreni	159
pr-byråer	166	screening	57
preeklampsi	156	sektorresektion	48
prematura	85	sekvensering av det mänskliga genomet	168
produktkontroll	29	selektionsfel	99
professionalism	85	Seroxat (paroxetin)	135
propranolol	82	signifikant	122
prostatacancer	65	sildenafil (Viagra)	98
prostatacancerscreening	63	sjukdom	48
prostata-specifikt antigen (PSA)	66	sjukdomsstämpel	204
prostata-tumörer	66	skov	180
PSA-screening	66	skräddarsy	201
psoriasis	169	sköldkörteln	113
psykoterapi	159	skörbjugg	100
publiceringsbias	133	smultronmärken	81

Sökord	Sida	Sökord	Sida
snedvridna behandlingsstudier (studier med systematiska fel)	32	tranexamsyra	124
snedvridna undersökningar	39	trastuzumab	30
spiral-DT	69	traumatisk hjärnskada	83
Spock, Benjamin	35	trim-sulfa	157
spontan remission	58, 96	trimetoprim plus sulfametoxazol	157
spökskrivare	166	trimetoprim-sulfa	157
stapeldiagram	197	trippeblindning	105, 110
statistiska analyser	102	typ 1-diabetes	28
statistiskt säkerställd	123	typ 2-diabetes	27
sticktestet	62	ultraljudsundersökning	62
stroke och hjärtinfarkt	45	UNAIDS	157
strålbehandling	49, 87, 184	UNICEF	158
stympande kirurgin	46	vaginalcancer	98
subkliniska infektioner	86	valmöjligheter	206
svavelsyra	100	Vioxx	25
syrgashalt	125	vänta och se	184
systematisk översikt	41	Världsläkarförbundets Helsingfors-deklaration	146
systematiska fel (bias)	59, 119	växelvis fördelning	103
systematiska översikter	51, 131	washout	105
systemisk	48	Weatherall, Sir David	167
systemisk sjukdom	< 50	Westgate, Betty	178
sådana studier	38	WHO	28, 71, 158
säkerhetsåtgärder	90	www.cochrane.org/ cochrane-reviews	204
talassemi	201	www.sbu.se	204
talidomid	101	yrkesetiska riktlinjer	145
tardiv dyskinesi	158	zidovudin	179
The James Lind Library	95	zimeclidin	112
tiazididiuretika	45	östrogenbehandlingen	39
tidigt födda (prematura)	125	östrogenimplantat	39
tillförlitligheten	121	överbehandling	72
tobak	96		

Anteckningar

A series of horizontal dotted lines for taking notes.

Vetenskapen går ju framåt, och det kommer hela tiden nya behandlingsmetoder. Borde inte alla få den senaste behandlingen?

När man väl har bevisat att en behandling fungerar, borde man väl ge en så intensiv kur som möjligt och börja så tidigt som möjligt?

Varför behövs det så mycket forskning innan man vet om en behandling är bra eller dålig? Märker man inte det?

När är en forskningsstudie tillräckligt bra för att man ska kunna lita på resultatet? Och om den är bra, kan det väl räcka med en enda studie?

Borde man forska ännu mer om behandlingsmetoder och i så fall hur?

Vad kan patienter, beslutsfattare, läkare och forskare göra för att både forskningen och vården ska ägna sig åt rätt saker och bli ännu bättre?

Och hur ska det gå till?