

FORSKARNÄTVERK MED VÄXTVÄRK

Cochrane Collaboration än så länge mest för biblioteken

The Cochrane Collaboration, nätverket för att samla in, värdera och sprida resultaten av kontrollerade kliniska studier inom olika medicinska fält, fortsätter att växa. Sedan starten 1993 har antalet arbetsgrupper fördubblats var tionde månad och ett stort antal studier har lagts in i databasen.

Än återstår dock mycket arbete, bland annat med manuell genomgång av medicinska skrifter, hantering av och frågor kring publicerade studier m m. Växtvärken kommer att sitta i ett bra tag innan målet är nått.

Archie Cochrane, brittisk pionjär inom klinisk prövningsmetodik och epidemiologi [1], har fått låna sitt namn till en världsomfattande samarbetsorganisation för kliniska forskare.

Målsättningen är begränsad till att identifiera alla randomiserade prövningar och välgjorda studier utförda med annan metodik, t ex fall-kontrollstudier eller kohortundersökningar. Man skall sedan kvalitetsgradera dem, sammanställa dem – företrädesvis med kvantitativ metodik – samt till en obetydlig kostnad göra dem tillgängliga för forskarvärld och beslutsfattare.

Arbetet är dock oändligt stort genom att ett mycket stort antal studier inte återfinns genom traditionell databassökning. Därför krävs manuell genomgång av i princip alla medicinska tidskrifter sedan (minst) 1940-talet. Dessutom tillkommer ständigt nya studier och i uppdraget ingår också att kontinuerligt uppdatera de systematiska översiktarna.

Lars Werkö har i en tidigare artikel

Författare

STEN THELANDER

leg läkare, projektsamordnare, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Stockholm.

[2] beskrivit tillkomsthistorien och det tidiga arbetet. Idag finns ett tiotal lokala centrum, varav ett är det nordiska, lokaliserat till Köpenhamn. Dessa centrum ger stöd till de olika projektgrupper som hela tiden tillkommer men har inte kapacitet att hjälpa den intresserade klinikern. Ett 20-tal nordiska forskare ingår i olika litteraturgrupper, varav fyra som redaktörer. Organisationer inom de nordiska ländernas hälsovård bidrar ekonomiskt eller personellt till centrumets arbete.

För att uppnå en enhetlig och hög metodologisk standard har en central uppgift varit att utveckla en metodhandbok. Den omfattar ca 400 A4-sidor och finns tillgänglig på diskett, CD-ROM samt via Internet. Handboken utvecklas och uppdateras kontinuerligt.

Inom varje kliniskt väsentligt område strävar man efter att bilda grupper för systematisk litteraturgenomgång. Man samarbetar med National Library of Medicine vad gäller indexering. Så har man till exempel fått med RCT (randomized controlled trial) som en MESH-term (medical subject heading). I arbetet med manuell genomgång av medicinska tidskrifter har man hunnit med de stora engelskspråkiga och även de skandinaviska läkartidningarna. Ett mycket stort antal kontrollerade studier har upptäckts på detta sätt och gjorts tillgängliga via Medline.

Opublicerade studier ett problem

Ett flertal undersökningar har visat att publicerade artiklar i hög utsträckning innehåller studier som visar signifikanta skillnader mellan studerade grupper. Det har lett till den utbredda föreställningen att tidskriftsredaktörer refuserar undersökningar som inte visar skillnader med signifikans. Färska data talar dock för att huvudskälet är att forskarna inte ens försöker få dessa studier publicerade. Vad gäller läkemedelsstudier kan en bidragande orsak till icke-publicering vara tillverkarens motstånd. Således finns det goda skäl att tro att publicerade data ger en överdriven bild av behandlingars effekt.

Cochrane-nätverket strävar efter att alla genomförda studier skall bli allmänt tillgängliga. I Storbritannien har

man nu ett register där alla påbörjade kliniska studier registreras. Inom vissa medicinska områden finns omfattande register över genomförda prövningar.

Det är angeläget att alla länder upprättar register över påbörjade studier, och att såväl bidragsbeviljare som etiska kommittéer ställer som krav att studierna skall publiceras.

Sedan länge hävdar med rätta de forskningsetiska kommittéerna och Läkemiddelsverket att dålig forskning är dålig etik. En god metodik är således en förutsättning för godkännande.

Cochrane-nätverket arbetar emellertid för att godkännandet också skall förutsätta en systematisk litteraturöversikt, antingen en publicerad eller en som blir en del av forskningsarbetet. För även en överflödig studie är dålig etik, dels för att patienter i onödan utsätts för överksam eller rent av farlig behandling, dels för att forskningsresurser satsas fel.

Sedan Cochrane-nätverket startades 1993 har antalet arbetsgrupper fördubblats var tionde månad. Samtidigt har det funnits svårigheter att få fram färdiga analyser. Metodiken är lika rigorös och tidskrävande som vid genomförandet av primär forskning.

Våren 1995 kom den första kommersiellt tillgängliga versionen av databasen, distribuerad av British Medical Journal Publishing Group. Denna pilotversion innehöll ett fåtal färdiga analyser, stommen till ett större antal samt en förteckning över systematiska litteraturöversikter som genomförts utanför Cochrane-samverkan. Marknadsföringen var så pass intensiv att jag tror många blev besvikna över produkten. »Det bidde en tumme» som det heter i den klassiska sketchen.

I oktober kom den andra upplagan med 65 färdiga översikter, ca 1 300 oberoende översikter, en förteckning över relevanta metodartiklar samt hela metodhandboken. Samtliga analyser presenteras grafiskt, med ett pedagogiskt gränssnitt baserat på relativ risk och konfidensintervall, både för de ingående studierna och som summerat mått.

De områden som hunnit värderas är graviditet och förlösning (39 översikter), subfertilitet (12), slaganfall (12)

samt en inom schizofreni och en om parasitsjukdomar. Att så mycket gjorts inom obstetrikens beror på att man här har kunnat grunda sig på tidigare arbeten [8].

Nästa upplaga är planerad till april 1996 och skall bland annat innehålla ett stort antal översikter inom schizofreniområdet.

Tills vidare anser jag databasen mest lämplig för det medicinska biblioteket medan den enskilde kliniker kan avvakta med inköp.

Ändrad praxis av nya resultat?

Implementeringen av forskningsresultat är en komplicerad process. Det är inte så enkelt som att sanningen segrar automatiskt. Såväl psykologiska som strukturella hinder kan finnas mot att ta in nya kunskaper [9].

Inom Cochrane-nätverket förs en diskussion om vilket ansvar man skall ta för att föra ut sina resultat. Vissa menar att det finns en risk att om man inte tar detta ansvar så kan finansierare och deltagare tröttna. Andra hävdar att man inte kan sätta av resurser för detta när det mesta återstår vad gäller meta-analyser.

Vad som däremot kan förväntas av det systematiska arbetssättet är att det i växande utsträckning införlivas i medicinsk utbildning på alla nivåer. Rörelsen för »Evidence Based Medicine» [10] är ett uttryck för detta. Problembaserad undervisning och minskad tillit till sk auktoriteter är andra hoppande fenomen.

Litteratur

1. Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1971.
2. Werkö L. Kliniska studier i nya databaser. Läkartidningen 1994; 91: 837-8.
3. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration - Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. JAMA 1995; 274: 1935-8.
4. Simes JR. Publication bias; the case for an international registry of trials. J Clin Oncol 1986; 4: 1529-41.
5. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. Lancet 1991; 337: 867-72.
6. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. JAMA 1992; 263: 374-8.
7. The Cochrane database of systematic reviews. London: BMJ Publishing Co, 1995.
8. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJ (eds). Effective care in pregnancy and childhood. Oxford: Oxford University Press, 1989.
9. Report to the NHS central research and development committee. Methods to promote the implementation of research findings in the NHS - Priorities for evaluation. London: NHS Executive, 1995.
10. Evidence-based medicine working group. Evidence based medicine - a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268: 2420-5.

Pseudotumor cerebri hos barn

NEUROBORRELIOS KAN VARA EN ORSAK

Pseudotumor cerebri, även benämnd benign intrakraniell hypertension, är ett kliniskt syndrom och kan förekomma vid en rad olika tillstånd men i många fall syns ingen associerad sjukdom. Syndromet består av förhöjt intrakraniellt tryck, vanligen med papillödem, men utan fokala neurologiska symtom och utan någon rumsuppfyllande process samt med normal cell- och proteinnivå i cerebrospinalvätskan [1]. Tillståndet kan ses vid neuroborrelios, vilket är viktigt att komma ihåg när gängse inflammatoriska tecken i liquor saknas.

Bakgrunden till benign intrakraniell hypertension (BIH) är oklar. Syndromet är associerat till en lång rad olikartade tillstånd som t ex A-vitaminintoxikation, Addisons sjukdom, vissa blodsjukdomar, infektioner, SLE samt tetracyclinbehandling och plötsligt utsättande av steroider. I många fall påvisas dock ingen sjukdom som kan ha samband med tillståndet eller behandlingen.

Symtomen är vanligen huvudvärk, kräkningar och synpåverkan, där förutom synnedsättning också en abducensparens kan förekomma. De kliniska symtomen kan vara ganska måttliga i relation till den intrakraniella tryckstegringen som ibland är mycket kraftig. Några av de högsta intrakraniella trycken någonsin har uppmätts hos patienter med BIH. Vid kontinuerliga tryckmätningar har man sett att trycket kan fluktuera mellan normalt till kraftigt förhöjt på kort tid.

Man har vid BIH påvisat en ökad cerebral blodvolym, en ökad parenkym-

svullnad samt en minskad cerebrospinalvätskeabsorption. Vid BIH ses aldrig någon ventrikelfvidgning och detta har varit svårt att förklara med hypotesen att det enbart rör sig om en störd cerebrospinalvätskeabsorption. En uppfattning som diskuterats är att BIH orsakas av vasoparalys på vensidan, ledande till en venstas och därmed försämrat flöde och absorption och ökat tryck och volym av cerebrospinalvätskan [1].

Prognosen vid BIH är i de flesta fall god och tillståndet övergående även om beskrivningar finns på kvarstående synpåverkan. Behandlingen inriktar sig på eventuell associerad sjukdom, samt på en symtomatisk behandling av det förhöjda trycket och har vanligen bestått av steroider, ibland i kombination med acetazolamid och diuretika. Även upprepade avlastande lumbalpunktioner har använts. Det är svårt att värdera olika behandlingars effekt och några kontrollerade studier finns inte.

BIH hos barn vid borrelios finns beskrivet tidigare från USA [2, 3] och Danmark [4] och det kan vara skäl att påminna om att tillståndet finns.

Fallbeskrivning

En 5-årig flicka med tidigare upprepade tonsilliter och nattliga apné tillbud, men i övrigt frisk, insjuknade med några dygns häftiga kräkningar. Därefter hade hon episoder med kräkningar och huvudvärk cirka en gång under vartannat dygn. Dessemellan var flickan besvärsfri utan feber och kunde vara på sitt daghem. Hon ankom till sjukhuset tre veckor efter det akuta insjuknandet och uppvisade då bilaterala staspapiller, men i övrigt ett normalt status och ingen feber. Som tidigare hade hon episoder med huvudvärk och kräkningar, men var dessemellan besvärsfri.

Magnetrontentomografi av hjärnan visade inga tecken till expansiv process, men däremot något vida subarahnoidala spatier kring optikusnerverna inom orbitan. Hon antas då ha pseudotumor cerebri. Tre veckor före det akuta insjuknandet hade ett fästingbett noterats på flickan, men utan åtföljande erythema migrans. Serologi mot borrelia visade stark IgM-aktivitet (μ -capture ELISA).

Författare

GUDRUN JONSELL

överläkare, barn- och ungdomskliniken, Centralsjukhuset, Karlstad.