

Gunnar Steineck, docent, överläkare, Klinisk cancerepidemiologi, institutionen för onkologi och patologi, Karolinska institutet och Samhällsmedicin, Stockholms läns landsting, Stockholm

Jan Adolfsson, docent, överläkare, KARO-institutionen, Karolinska institutet och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm

Fixeringen vid randomisering hämmar klinisk behandlingsforskning

■ Att det randomiserade kliniska försöket medverkat till utvecklingen av en vetenskapligt baserad sjukvård råder det inga tvivel om, men de två artiklar om »randomiseringens välsignelse« som publicerats i Läkartidningen [1, 2] kan försvåra arbetet med att anta dagens stora utmaningar för den kliniska forskningen. Att sätta randomiseringen som en kvalitetsstämpel, som kvalitativt skiljer ut sådana studier från andra vad gäller validitet, har som grund en förenklad syn på svårigheterna att nå valida resultat inom klinisk forskning. Det visar en nyligen gjord sammanställning, där resultaten från randomiserade och icke-randomiserade studier jämförs [3-5]. Att randomiseringen ger en studie specifika förutsättningar för statistisk inferens, som inte finns i icke-randomiserade studier, är matematiskt riktigt, men relevansen för praktisk klinisk forskning kan ifrågasättas. För att möta dagens kliniska problem behöver vi studieutformningar som är tillräckligt valida för att kunna urskilja betydelsefulla samband för kliniskt prioriterade frågeställningar. Sådana ansträngningar försvåras om en matematisk idealvärld ställs i kontrast till undersökningarnas resultat. Fruktbart är i stället att bedöma validiteten för varje enskild undersökning – utan förutfattade meningar om att en viss utformning (t ex randomisering) medför kvalitet.

Långtidseffekter av kirurgi

Mortaliteten vid många stora kirurgiska ingrepp har minskat nästan till gränsen för vad som är möjligt att uppnå. Utvecklingsarbetet kan därför koncentreras på att undvika kroniska oönskade symtom som en följd av det kirurgiska traumat. Hur skall då en utvärdering av långtidseffekter efter kirurgi gå till? En randomisering av patienterna mellan operation och icke operation är den första tanken, men vad gäller tumörkirurgi är det två effekter som studeras vid en uppföljning efter tre år, den av kirurgin och den av den växande tumören. Här kan ingen självklar inferens till en behandlingseffekt göras. (Dessutom är studien idag olämplig och oetisk för många frågeställningar.) Ett alternativ vore att studera operationen med en före-efterdesign, men då har vi återigen problem med att en växande tumör, liksom åldrandet, stör inferensen. Då återstår att randomisera friska individer mellan tumörkirurgi och ingen tumörkirurgi. Vi har då närmat oss

SAMMANFATTAT

Fixering vid randomisering kan minska effektiviteten i klinisk behandlingsforskning.

En studie kan indelas i fyra steg, i varje steg kan förödande validitetsbrister uppkomma. Randomisering motverkar huvudsakligen brister i ett av stegen.

Icke-randomiserade studier kan vara konklusiva (fastställa kausalitet) och randomiserade studier icke-konklusiva.

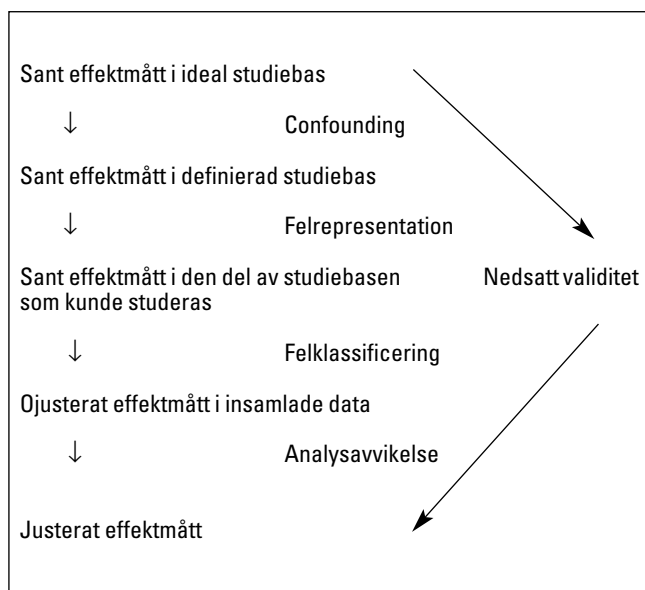
Randomisering, placebo-kontroll, samtidig start av utfallsobservation, frånvaro av bortfall samt trippelblindning (patient, behandlare och utvärderare) bör alltid eftersträvas eller efterliknas

Serie Evidensbaserad medicin

idealet – om enbart validiteten beaktas. Statistisk inferens är möjlig (om studien i övrigt är valid). När statistiskt signifikanta skillnader erhålls kan vi med säkerhet uttala oss om de kroniska effekterna av tumörkirurgin. Naturligtvis varken kan eller bör en sådan undersökning utföras. Lyckligtvis finns ett praktiskt möjligt alternativ: en jämförelse mellan opererade individer och befolkningskontroller. En sådan studie har lämnat den matematiska idealvärlden, men den kan ge medicinskt relevant kunskap och är för vissa problem den mest valida av de studieutformningar som kan genomföras.

Radikal hysterektomi

I en svensk studie identifierades samtliga fall av »tidig« livmoderhalscancer (Ib-IIa) som registrerades i Sverige 1991–1992 via landets sju gynecologiska centra [6]. Patienterna matchades (ålder, boende i samma kommun) mot kvin-



Figur 1. Fyra steg i en klinisk studie och den subkategori av systematiska fel som påverkar validiteten i varje steg. Modifierat efter Steineck och medarbetare 1998.

nor i den allmänna befolkningen. En relativ risk på 6,1 (95 procents konfidensintervall 2,6–14,1) noterades för vaginal korthet (relaterat till smärtsamma samlag) då resultaten för de tidigare patienterna (cirka fem år efter operationen) jämfördes med befolkningskontrollerna. Studien uppfyller inte alla kriterierna för statistisk inferens, ändå hävdar författarna att ett orsakssamband föreligger mellan operationen och det kroniska oönskade symtomet. Detta är provocerande för den som ser randomiseringen som ett sine qua non för inferens.

Fyra steg i studie

En klinisk undersökning kan ses som fyra steg från den ideala studien till det effektmått (relativ risk eller riskskillnad då två grupper jämförs) som beräknas [7]. För varje steg ger ett klassiskt kliniskt försök, dvs randomisering, placebo, inget bortfall, observationsstart i relation till randomiseringsdatum, trippelblindning (patient, behandlare, utvärderare) [8], uppslag till hur validiteten kan höjas, och valideringsteori [9] ger rättesnören för hur de systematiska fel som kan uppstå i steget påverkar effektmåttet (Figur 1). I det första steget, då studiebasen definieras, kan randomisering och placebo, eller matchning liksom andra kvasiexperimentella angreppssätt, höja validiteten. De systematiska fel som uppstår påverkar effektmåttet enligt reglerna för störfaktorer. I det andra steget, då delar av studiebasen förloras, undviks systematiska fel genom blindning och minimerat bortfall, och de lyder under reglerna för felrepresentation (bristande representation av studiebasen). Under det tredje steget, då data samlas (exempelvis genom mätning av utfallet), kan blindning höja validiteten och systematiska fel påverka effektmåttet enligt reglerna för felklassificering. Slutligen bör analyser göras enligt »state of the art«, och även i detta steg kan validiteten minskas (analysavvikelse). Om inte maximal validitet kan uppnås i ett steg bör metoderna i det klassiska kliniska försöket efterliknas (Tabell I).

Icke-randomiserad konklusiv studie

Att i den komplexitet som validitetsbedömningen av en klinisk studie innebär enbart betona randomiseringen i det första steget kan leda fel. Under varje steg finns möjligheter att införa förödande validitetsbrister. Men i varje studie, icke-ran-

domiserad som randomiserad, finns dessbättre i varje steg även möjligheter att tillförsäkra effektmåttet en tillräcklig validitet genom att på olika sätt kompensera för avstegen från metoderna inom ett klassiskt kliniskt försök. I exemplet ovan gällande radikal hysterektomi använde författarna under steg 1 populationsbaserade register för att undvika inbyggd selektionsproblematik i studiebasen. Vidare insamlades information om ett stort antal potentiella (direkta eller ställföreträdande) störfaktorer, och deras inverkan på den relativa risken undersöktes. För validiteten i steg 2 gjordes upprepade förstudier för att minimera bortfallet, och blindning simulerades. Trippelblindning efterliknades (ökar validiteten även i steg 3) genom att standardiserade frågor besvarades i hemmet utan påverkan av utvärderare (intervjuare), genom att instrumentet insändes anonymt (motverkar skeva förväntningar) och genom att individerna inte visste för vilka utfall en effekt väntades. Slutligen utfördes steg 4 med etablerade statistiska metoder. En identisk metodik kan användas för att utvärdera en omvårdnadshandling [10].

Randomiserad icke konklusiv studie

En förödande validitetsbrist kan fås i steg 1 om okända riskfaktorer för utfallet är ojämnt fördelade mellan de grupper som jämförs, om ytterligare interventioner stör den behandling som studeras eller om en utfallskurva utläses skevt [11]. Ett selektivt bortfall (risken ökar om det är stort) kan ge avgörande brister i steg 2 [9, 12, 13], en varierande diagnostisk intensitet (t ex genom att symtom dokumenteras av en utvärderare som känner till behandlingen) i steg 3 [8, 12, 14], och rena räknefel liksom felaktiga statistiska modelleringar i steg 4 [12]. För den ovan refererade frågeställningen huruvida radikal hysterektomi ger kroniska oönskade symtom är det lätt att konstruera en randomiserad studie med någon av dessa förödande brister (ingen randomiserad studie pågår i verkligheten); en sådan studie skulle således vara inkonklusiv. Att sätta randomiseringen som det främsta validitetskriteriet kan hindra de verkliga möjligheterna att nå kunskap.

Effektiviteten i klinisk behandlingsforskning måste öka om vi skall kunna möta det tryck från patienter som nu uppkommer via Internet och patientföreningar när arbetet med kvalitetsregister och vårdprogram visar en väsensskild praxis mellan olika centra. Den kliniska forskningen måste möta kraven på ett underlag för rationella val av terapi inom en rimlig tidsperiod. Det kan ske genom att icke-randomiserade studier utnyttjar den kvasiexperimentella situation som föreligger därför att olika regioner i landet behandlar patienterna helt olika. Effektiviteten måste öka också därför att patienterna får kännedom om, och producenterna önskar sälja, ett stort antal nya medel – vid det senaste årliga stora mötet inom cancerområdet (ASCO) räknades substanserna i hundratal. Denna nya situation fordrar troligen nya, innovativt (randomiserade eller icke-randomiserade) utformade Fas II-studier för att bli hanterbara. Vidare måste effektiviteten ökas för att ta fram valid kunskap för de interventioner som av etiska, praktiska (för lite tid, för få nya fall) eller ekonomiska skäl inte kan utvärderas med en konventionell randomiserad studie. Det gäller i första hand långtidseffekter av kirurgi, enskilda läkemedel eller kombinationsbehandlingar, omvårdnadshandlingar eller information, men även effekter på kort sikt av vissa interventioner. Behovet ökar även därför att patienter i minskad utsträckning vill bli lottade till sin behandling, speciellt om många av utfallen (t ex frekvensen av fem olika symtom) för behandlingsalternativen till viss del är kända. Icke-randomiserad utvärdering behövs då effektiviteten av information, omvårdnadshandlingar eller medicinska åtgärder såsom de utförs inom den faktiska sjukvården, utanför definierade behandlingsprotokoll, skall undersökas. Slutligen ställer finan-

Tabell I. Aspekter på validitet före, under och efter en klinisk studie. Modifierad efter Steineck och medarbetare, 1998.

Utformning som kan öka validitet	Genomförande som kan öka validitet	Bedömning av validitet då studien genomförts
<i>Confounding:</i> Randomisering (slumpmässig fördelning av behandling till olika individer)	<i>Confounding:</i> Försäkran om att slumpmässighet föreligger	<i>Confounding:</i> Undersökning om slumpmässighet förelåg
»Före–efterdesign« – mellan grupper eller individer Matchning (behandlad–obehandlad) för störfaktorer – på individ- eller gruppnivå Utnyttjande av en kvasiexperimentell situation	Försäkran om gruppstillhörighet	Undersökning i vad mån information insamlats om kända möjliga störfaktorer Bedömning av storleken på kvarvarande confounding efter justering (via »change-in-estimate« och bedömning av störfaktorns mätfel) Bedömning om kända eller okända möjliga störfaktorer kan föröda validiteten. Undersökning om studiebasen har inbyggd selektionsproblematik (att utfallet påverkat definitionen)
Blindning av patient och vårdgivare (placebo) Shambehandling – gör behandling lika i de grupper som jämförs (utom den behandling som studeras)	Försäkran om att individerna inte vet vilken av de alternativa behandlingarna som givits	Bedömning om placebo och shambehandling motsvarar alla faktorer som kan påverka utfallet, utom den behandling som studeras (kirurgi, läkemedel, omvårdnadshandling)
Start av observationsperiod som bestäms av randomiseringstillfället Start av observationsperiod som relateras till insjuknande (eller dagen då ett visst sjukdomsstadium uppnåtts)	Notering av randomiseringsdagen Beräkning av dag för insjuknande (eller dag då visst sjukdomsstadium uppnåtts)	Undersökning om avläsningen förskjutits i ena gruppen, »lead time«
<i>Felrepresentering:</i> Blindning av patient, vårdgivare och utvärderare (trippelblindning) för att undvika selektivitet i bortfallet Efterlikning av blindning Användande av metoder som minskar bortfall (inklusive exkludering)	<i>Felrepresentering:</i> Undvikande av bortfall (av individer eller observationstid (persontid) för viss individ)	<i>Felrepresentering:</i> Bedömning av storlek på bortfall. Bedömning om bortfallet är selektivt (att sambandet mellan behandling eller annan exponering) och utfall varierar mellan den del av studiebasen som är kvar och den som fallit bort
Vid fall–kontrollbeskrivning av studiebasen: val av kontroller som avspeglar fördelningen av den faktor (t ex behandling eller »exponering« som tumörkaraktistika) som studeras	Undvikande av bortfall	Som ovan
Vid sammanfogning av delstudiebaser till en stor, »metaanalys av primärmaterial«: ambition att medtaga alla (oberoende av publicering)	Undvikande av bortfall av delstudiebas	Som ovan
Vid sammanställning av informationen i publicerade studiebaser, »metaanalys av publicerade studier«: ambition att medtaga alla	Undvikande av bortfall av publicerade data	Som ovan
<i>Felklassificering:</i> Blindning av utvärderare för att undvika selektivitet i mätfel Efterlikning av blindning Användande av metoder för mätning av effekter (eller exponering) som minskar mätfelens storlek	<i>Felklassificering:</i> Försäkran om att blindning föreligger Undvikande av mätfel	<i>Felklassificering:</i> Bedömning av storlek på mätfel av utfallet och om det varierar mellan de grupper som studeras Bedömning av storlek på mätfel av exponering (om aktuellt i studien) och om det varierar med utfallet
<i>Analysavvikelse:</i> Ambition att insamla information om samtliga störfaktorer (speciellt vid icke-randomiserade studier). Ambition att insamla information om samtliga variabler som avbildar fördelningen av bortfall eller mätfel. Ambition att mäta störfaktorer korrekt. Ambition att använda statistiska modeller med hög »goodness-of-fit«	<i>Analysavvikelse:</i> Undvikande av rena räknefel. Enbart inkludering i statistiska modeller, »justering«, av variabler som ökar validiteten	<i>Analysavvikelse:</i> Bedömning om rena räknefel gjorts. Bedömning om effektmåttet enbart justerats för relevanta variabler Bedömning av »goodness-of-fit«



Annonser

Annonser

siärerna av sjukvården allt större krav på en dokumentation av produktivitet samt medicinsk och ekonomisk effektivitet i verksamheten – en kunskapsproduktion som har icke-randomiseringen inbyggd.

Utveckling i rätt riktning

En snabb utveckling inom klinisk forskningsteori, jämte empiriska studier som belyser validiteten i genomförda undersökningar, kan gynna icke-randomiserad klinisk behandlingsforskning. Arbetet pågår [3, 4], och de slutsatser som nås är kontroversiella [5]. Men även om vi kan hämta inspiration utanför Norden har vi egna förutsättningar för ett nytänkande med populationsbaserade register, många fall av »geografisk pseudorandomisering« (varierande behandlingspolicy i olika upptagningsområden) samt en välutbildad och samarbetsvillig befolkning som kan ge medicinsk information via enkäter. Dessa förutsättningar ger oss möjligheter till internationellt konkurrenskraftiga bidrag till utvecklingen.

Den senaste generationens preparat vid HIV-infektion godkändes som läkemedel utan att fabrikanterna hade genomfört randomiserade studier som visat positiva effekter på patienters överlevnad. Myndigheterna blev tvungna att prioritera tidsfaktorn, och exemplet visar att effektivitetskraven för klinisk forskning redan är tvingande. I bristen på randomiserade studier tvingas vi nu studera preparatens positiva och negativa kliniska effekter i den icke-randomiserade praxis som uppkommer, att argumentera för randomiserade studier skulle enbart försena utvecklingen.

Kalla realiteter

Att ifrågasätta randomiseringen som det främsta validitetskriteriet är långt ifrån en fråga om en esoterisk akademisk diskurs. Den som försöker driva icke-randomiserad behandlingsforskning möts snart av finansiärer eller tidskriftsredaktioner som kontrasterar den planerade eller genomförda studien mot en matematisk idealvärld. Redan det faktum som Adam Taube antyder [2], att det verkliga livets studier sällan eller aldrig ger matematikens förutsättningar för statistisk inferens, gör att randomiseringsfixeringen borde förpassas till 1900-talets konceptkyrkogård när det gäller praktisk klinisk forskning. Att hålla fast vid uppfattningen skulle ge den kliniska behandlingsforskningen en järnklump runt foten som försvårar de språng som måste tas mot framtiden. En rad frågeställningar kräver studier som är randomiserade, innefattar placebo för att uppnå dubbel- eller trippelblindning, är utan selektiva exklusioner och med lågt bortfall. När de är praktiskt möjliga att genomföra är de klassiska kliniska försöken att föredra, och de bör alltid efterliknas. Men det är den valida icke-randomiserade jämförande studien som kan välsigna 2000-talets kliniska behandlingsforskning.

Referenser

1. Nilsson G, Sörensen S. Leve den randomiserade studien! *Läkartidningen* 2000; 97: 3445-9.
2. Taube, A. Om randomiseringens välsignelser. *Läkartidningen* 2000; 97: 4173-4.
3. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New Engl J Med* 2000; 342: 1878-86.
4. Concato J, Shan N, Horwitz RJ. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *New Engl J Med* 2000; 342: 1887-92.
5. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *New Engl J Med* 2000; 342: 19007-9.
6. Bergmark K, Åvall-Lundqvist E, Dickman P, Henningssohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1383-9.
7. Steineck G, Kass PH, Ahlbom A. A Comprehensive clinical epidemiological theory based on the concept of the source person-time and four distinct study stages. *Acta Oncol* 1998; 37: 15-23.

8. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
9. Norell S. A textbook of epidemiology. New York: John Wiley and Sons, 1995.
10. Rådestad I, Steineck G, Nordin C, Sjögren B. Psychological complications following stillbirth – the influence of memories and immediate management: Population Based Study. *BMJ* 1996; 312: 1505-8.
11. Steineck G, Adolfsson J. Bias due to observation of different parts of a nonconstant hazard curve over time. *Urology* 1996; 48: 105-9.
12. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. Washington: Lippincott and Raven, 1998.
13. Rådestad I, Olausson POP, Steineck G. Measuring errors and non-participation in a nationwide study of stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 592-8.
14. Steineck G, Adolfsson J, Whitmore WF Jr. »Local recurrence« and »disease-free survival«; doubtful parameters when comparing non-randomized studies of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 138: 121-6.

Kommentar 1

Varning för övertro på vetenskap

II Vår tid präglas av ett mycket stort förtroende för s k evidensbaserad medicin. Enligt evidensbaserad medicin ger resultat av randomiserade studier de säkraste riktlinjerna för medicinskt handlande medan resultat av s k observationsstudier (kohortstudier och fall-kontrollstudier) ger mindre tillförlitlig information. Steineck menar i artikeln ovan att respekt för randomiserade studier blivit för stor och utgör ett hinder för en sund medicinsk utveckling. Han menar att t ex jämförelse mellan besvär hos matchade kontrollpersoner i en allmän befolkning och besvär i en grupp patienter som hysterektomerats för tidig livmoderhalscancer ger lika säkra resultat som randomiserade studier.

Observationsstudier bekräftade i randomiserade studier

Emellertid har alla observationsstudier en grundläggande svaghet: designen är inte experimentell. Den enskilde patientens behandling är inte slumpvis vald som vid randomiserade studier, och följaktligen finns en oundviklig risk för selektionsbias och systematisk, av behandlingen oberoende, skillnad i behandlingsresultatet. Visserligen kan man i dataanalysen justera för kända faktorer av betydelse för behandlingsresultatet, men man kan inte justera för de många okända faktorer som påverkar detta resultat. Vi har goda exempel på värdefulla observationsstudier, vars resultat bekräftats i randomiserade studier och därmed drivit medicinsk utveckling framåt. Nämnas kan observationerna av ett starkt negativt samband mellan acetylsalicylsyra och hjärtinfarkt samt av ett negativt samband mellan folsyramedicinering i graviditetens första trimester och ryggmärksbråck.

Å andra sidan finns flera exempel på att observationsstudier givit missledande fynd som kunnat avfärdas efter randomiserade studier. Sådana exempel är fynd av att vitamin E skulle förhindra kardiovaskulär sjukdom och att betakaroten skulle förhindra lungcancer. Det kanske mest spektakulära exemplet är HERS-studien (heart and estrogen/progestin replacement study) [1]. I denna studie kunde man avfärda tidigare iakttagelser från observationsstudier av god sekundärpreventiv effekt av östrogen vid kranskärslsjukdom. Den san-

enligt förklaringen är att östrogenkonsumerande kvinnor skiljer sig från andra kvinnor beträffande skyddsfaktorer mot kranskärlsjukdom, t ex kost- och motionsvanor och att detta förhållande misslett i observationsstudierna. Den randomiserade studien hindrar i detta fall en mycket omfattande och kostsam överbehandling med östrogen.

Förnuftig rimlighetsbedömning på kunskapsbas

Vi bör alltså vara tacksamma för den randomiserade studien. Å andra sidan bör vi vara ödmjuka när det gäller all kunskap och inse att den även efter goda randomiserade studier kan vara ett styckverk. Vi får akta oss för vidskeplig övertro på vetenskap. Den randomiserade studiens patienter är t ex ofta inte alls representativa för den patient man har mitt emot sig i undersökningsrummet.

Bristande förståelse för patofysiologiska mekanismer gör att vi lätt klumpar ihop heterogena patientgrupper på ett missledande sätt. Om man använt B_{12} i en randomiserad studie på patienter med anemi skulle alla anemipatienter fått denna medicin om vi inte haft kunskap i anemiens patofysiologi.

Ibland är det praktiskt omöjligt att genomföra randomiserade studier, och observationsstudier är då av värde som ett näst bästa alternativ. Många kliniska situationer belyses inte alls av randomiserade studier eller observationsstudier och fordrar en förnuftig rimlighetsbedömning på basen av en relativt torftig tillgänglig kunskapsbas. Det är läkarens plikt och ansvar att ge även dessa patienter en bra vård.

Göran Nilsson

docent, överläkare, Hjärtsektionen, Centrallasarettet, Västerås

Referens

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.

Kommentar 2

Randomiserade studien fortsatt gyllene standard

II Gunnar Steineck har rätt i att det ibland finns en fixering vid den randomiserade kliniska studien som den vetenskapliga metoden. En sådan fixering kan leda till en ensidig syn på klinisk forskning och dess uppgifter. Jag förstår emellertid inte helt hur hans metoddiskussion i övrigt relaterar till denna kritik. Randomiseringen har verkligen många välsignelser, och den randomiserade kliniska prövningen måste för närvarande anses vara vår gyllene standard för att utvärdera olika interventioner.

Randomisering i sig inget kvalitetsmått

Steineck framhåller helt riktigt att en studies kvalitet inte enkelt kan avgöras genom att konstatera om den är randomiserad eller inte. En klinisk studie kan vara mycket innovativ och metodologiskt avancerad och det bästa man kan göra under rådande omständigheter – alltså ha en mycket hög kvalitet – utan att vara randomiserad. En randomiserad studie kan dock vara undermåligt utförd och ge opålitliga resultat. Precis som Steineck framhåller måste man i stället bedöma den vetenskapliga kvaliteten och validiteten i varje enskild undersök-

ning för sig – utan förutfattade meningar om att en viss utformning medför kvalitet. Det är således en förenkling att betrakta värdet av studier utifrån en sorts vetenskaplig bevisvärdehierarchy som baseras kort och gott på studiedesign. Den av Steineck citerade debatten i New England Journal of Medicines utgåva från 22 juni 2000 (nummer 25, volym 342) demonstrerar detta. Båda inläggen är mycket läsvärda och har sina poänger.

Randomisering inte alltid möjlig eller nödvändig

I många viktiga kliniska studier kan man inte göra en randomisering. Detta gäller t ex studier av olika prognosfaktorer. Om man till exempel vill studera hur ålder vid diagnos påverkar prognosen vid bröstcancer, kan ju inte patienter randomiseras till att få sin diagnos vid olika ålder. Den moderna epidemiologin har ägnat decennier åt utveckling av designer och analysmetoder för att göra så valida studier som möjligt i situationer där man inte kan göra ett kontrollerat experiment. Steineck har helt rätt i att denna metodologi bör tas till vara bättre. Det skulle vara mycket fruktbart om man överflyttade metodologiska landvinningar från etiologisk forskning till den kliniska epidemiologins domäner.

Andra typer av frågeställningar bjuder på etiskt mycket svåra problem vid randomisering. Ytterligare andra situationer gäller frågor där vi vill ha uppfattningar om interventioners effekter men inte anser att det är kostnadseffektivt med en omfattande och långvarig randomiserad studie. I ytterligare andra sammanhang finns redan erfarenheter i kliniska dataregister som måste tas till vara på ett effektivt sätt in- till dess att vi har resultat från planerade eller pågående randomiserade studier.

Steinecks val av exempel är emellertid i mina ögon inget som i grunden problematiserar användningen av randomiserade studier och skjuter därför litet bredvid målet. Just studier av oförutsedda biverkningar eller biverkningar på lång sikt som man inte övervägde vid behandlingstillfället lämpar sig nämligen extra väl för att angripa med icke-randomiserade studiedesigner [1]. Vid studier av oförutsedda biverkningar så har urvalet till behandlingsgrupp för det mesta skett utan just sikte på denna end-point. Urvalet har i stället oftast skett med hänsyn till förväntade positiva effekter eller med hänsyn till kända – och oftast kortsiktiga – biverkningar.

När det gäller bra studier i kliniska databaser har vi i Sverige som Steineck påpekar utomordentligt goda förutsättningar som vi bör utnyttja i mycket större utsträckning än vad som görs för närvarande.

Modetänkande alltid farligt

Konformistiskt tänkande och användning av olika argument som slagträn snarare än som rationellt avvägda skäl för eller emot är alltid skadligt. Karl Popper har i en kritik av just modetänkande uttryckt att människans historia kan ses som en rad katastrofala utbrott av modetänkande inom religionens, politikens och filosofins områden. Inom klinisk forskning har paradigmet randomiserad prövning ibland tenderat att bli ett sådant modetänkande. Att utan djupare analys förkasta studier därför att de inte är randomiserade gör att vi avhänder oss mycket stora mängder av värdefull information. Ibland förkastas till och med en randomiserad studie bara därför att den inte är 100-procentigt perfekt gjord. Sådana diskurser kan ju bli vanligare genom framväxten av en kader av metodologer med liten egen erfarenhet av klinisk forskning och som inte vet hur svårt eller omöjligt det är att göra den perfekta studien.

Länge leve den randomiserade studien!

Jag håller alltså med Steineck när han kritiserar ett modetänkande. Mina slutsatser blir dock inte riktigt desamma. Det

vore naturligtvis ett lika tokigt modetänkande – eller faktiskt värre – om man drastiskt skulle tona ner rollen av den randomiserade kliniska studien.

Jag tycker således inte att vi bör ifrågasätta lovsången om randomiseringens välsignelse i stort, men kritisera en överdriven fixering vid randomiseringen som metod. Jag tror inte att det är den valida icke-randomiserade jämförande studien som kan välsigna 2000-talets kliniska behandlingsforskning, utan den randomiserade kliniska studien kommer under över-skådlig tid att fortsätta att vara den gyllene standarden.

Steineck har därför helt rätt när han säger »när det är praktiskt möjligt är de klassiska kliniska försöken att föredra, och de bör alltid efterliknas«. Emellertid – där dessa försök inte är möjliga eller under väntan på deras resultat – så kan vi använda epidemiologins metodologiska framsteg för att på ett kraftfullt sätt befrukta den kliniska forskningen. I den meningen håller jag helt med Steineck. Det vore en välsignelse för klinisk forskning om alla de deskriptiva fallserier som idag fortfarande publiceras kunde ersättas av studier med en genomtänkt design och analys. Ofta utnyttjas tyvärr inte värdefulla data i kliniska material på ett effektivt sätt. Ibland ser man material som skulle kunna ta klivet från fallserie till mera analytiskt inriktad mycket informativ studie bara genom konsultation med personer erfarna i klinisk epidemiologi och genom anskaffande av en större studiebas genom att slå sig ihop med andra kliniker.

Lars Holmberg

docent, överläkare,

Regionalt onkologiskt centrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Referens

1. Miettinen O. The need for randomization in the study of intended effects. Stat Med 1983; 2: 267-71.

Särtryck Läkartidningen

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i Läkartidningen 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 50 kronor.

Försäkringsmedicin



Beställer härmed.....ex
av "Försäkringsmedicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck. böcker