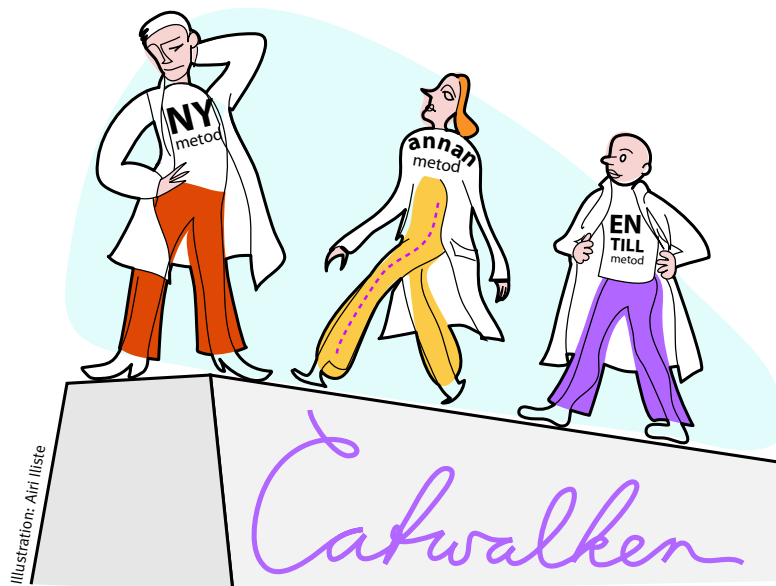


Kan experter vara objektiva vid granskning av medicinska metoder?

Vad skall avgöra när nya medicinska metoder införs i rutinsjukvård? Det självklara svaret för de flesta är vetenskapliga resultat och att dessa skall ha utsatts för oberoende granskning. Hur oberoende och hur tillförlitlig är den granskning som utförs av experter? Frågan diskuteras mot bakgrund av två aktuella exempel.



Hellre vara helt säkra på det långsiktiga värdet av en ny metod än att haka på de modetrender som idag är lika vanliga i sjukvården som haute couture ...

Rekommendationer rörande behandling har kort livstid. Hormonbehandling efter menopaus har visat sig meningslös, eventuellt farlig. Blodtryckssänkande medel som antogs verksamma befinner sig under omprövning. Etablerade riskfaktorer för många sjukdomar varierar med tiden och få har evigt liv. Har inte evidensbaserad medicin gett en fast grund för sjukvården? Vad vi lärt oss är att det *inte* räcker att lita på *en* undersökning, att det alltid behövs konfirmerande resultat innan man utfärdar några rekommendationer. Underlagen måste också granskas i detalj innan de kan användas för rekommendationer.

De som står bakom en väl utförd randomiserad behandlingsstudie kan tycka att deras resultat är tillräckliga och skulle

kunna leda till snabba förändringar av rutinerna. De inser då inte att förutsättningarna för rutinsjukvård och vetenskapliga studier är olika. Urvalet av patienter torde innebära störst diskrepans mellan studier och sjukvård. Den vetenskapliga studien kräver ett så »rent« och lätthanterligt underlag som möjligt, medan sjukvården måste ta hand om vad som bjuder sig. Skillnader i könsfördelning mellan studier och sjukvård har uppmärksamats, men skillnader i åldersfördelning kan spela än större roll. De äldres omfattande mångsjuklighet medför att studier ofta har en åldersgräns, som vården inte kan ha. Rutinsjukvårdens patienter är både äldre och har fler sjukdomar än de har som deltar i vetenskapliga undersökningar.

Det borde vara självklart att man inte kan tillämpa resultat som erhållits vid undersökningar av medelålders män, på en äldre individ som ofta har många andra sjukdomar. Eftersom studier på sådana saknas får man tillämpa resultaten med förstånd. Först när ett nytt behandlingssätt utnyttjas i rutinarbete kan man dra hållbara slutsatser. När en ny metod införs måste patienterna följas ingående och eventuella avvikelser beaktas. Evidensbaserad medicin innebär en tidskrävande procedur, vilket dagens otåliga patienter och specialister har svårt att acceptera.

I Sverige har Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) stått för en konsekvent och kritisk granskning av den vetenskapliga litteraturen, medan specialister eller experter av olika slag är mindre kritiska i sina bedömningar. Expertstatus innebär alltid en intressekonflikt som är omöjlig att undgå, delvis eftersom experterna deltagit i de studier som skall granskas. Detta gäller både lokalt och internationellt. Inte ens WHOs expertkommittéer är fria från intressekonflikter. Det är viktigt att inse detta när kommittéer tillsätts och rekommendationer utarbetas.

Spelar det någon roll om man är snabb med att rekommendera en ny lovande metod som presenterats med en väl utförd undersökning? Medicinska framsteg når ju snabbt medier och allmänhet. Om metoden skulle visa sig inte hålla, går det väl att ändra sig? Det är inte lätt att backa när man infört en metod, som medfört nya rutiner. Skulle man vilja ändra sig har redan en kader av sjukvårdsarbetare – läkare, sjuksköterskor och paramedicinsk personal – vant sig vid det nya. De är föga benägna att ändra sig än en gång. Dessutom kan vissa investeringar visa sig vara onödiga.

Betydelsen av intressekonflikter har många tillämpningar i sjukvården men



ROLF EKROTH
professor, thoraxkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg



ELISABETH STÅHLE
professor, överläkare, thoraxkirurgiska kliniken, thoraxcentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala



LARS WERKÖ
professor, Stockholm

TABELL 1. Rutinmässig tidig jämfört med selektiv revaskularisering vid instabil angina och icke-ST-höjningsinfarkt i sex prospektiva randomiserade studier.

Studie (ref [3-8])	Fler revaskulariseringar i tidig grupp (%)	Färre infarkter	Mortalitetsvinst	Minskat återinsjuknande*
TIMI IIIB [3]	12	Nej	Nej	Ja (-6,3 %)***
Vanqwish [4]	11	Nej (flert)	Nej (högre mortalitet!)	Ej angivet
FRISCII [5]	41	Ja (-2,3 %)***	Ja (högrisk)	Ja (-18 %)
TACTICS [6]	19	Ja (-2 %)***	Nej	Ja (-2,7 %)
RITA3 [7]	29	Nej	Nej	Ja (-5,1 %)****
ICTUS [8]	25	Nej (flert)	Nej	Ja (-3,5 %)

*) Procentsatsen i gruppen med rutinmässig tidig revaskularisering minus procentsatsen i den selektiva gruppen.

**) Högre gränsvärde för hjärtinfarkt i anslutning till perkutan koronar intervention (PCI) än vid spontana händelser (1,5 gånger i FRISC II och 3 gånger i TACTICS).

***) Inom 6 veckor.

****) Kvarvarande angina.

diskuteras sällan. SBU har nyligen publicerat ett Alertmeddelande om användning av nedkylning vid behandling av patienter efter hjärtstopp [1]. SBU:s granskare fann att bara två studier hade jämfört denna behandling med tidigare rutin och visat vinster med nedkylning. Endast en av dessa hade hög kvalitet, vilket inte utgjorde tillräckligt underlag för att metoden skulle införas. Det är däremot tillräckligt för att rekommendera ytterligare studier, vilket innebär att de som vill använda den nya metoden måste göra det som en del av en klinisk studie.

SBU lät två specialister i anestesi och akutmedicin granska rapporten. Till skillnad från SBU:s experter ansåg de att kunskapen är tillräcklig för att rekommendera metoden. De hänvisade dessutom till att specialistföreningar och specialister i andra länder rekommenderat nedkylning i aktuella fall. SBU:s styrelse vidhöll sin kritiska inställning. Vi hoppas att de som är positiva till metoden utarbetar ett vetenskapligt protokoll så att de som använder metoden gör det på ett sätt som tillåter slutsatser.

Detta exempel visar att kravet på tillräcklig evidens ökar möjligheten till klinisk forskning. Sjukvården kan utvecklas endast om även den mer rutinmässiga vården följer upp behandlingsresultat på ett strikt vetenskapligt sätt innan definitiv ställning tas till alla nyheter som pockar på uppmärksamhet.

Ett annat exempel som aktualiserats genom publicering av nya erfarenheter visar på riskerna att ha alltför bråttom. I detta fall ligger riskerna kanske mer på administrativa och ekonomiska förhållanden än på rent medicinska. Det gäller utbyggnaden av kardiologins aggressiva

del, invasiv kardiologi, vid behandling av vissa typer av hjärtinfarkt. Socialstyrelsen och dess kardiologexpertgrupp rekommenderade för några år sedan en aggressiv behandlingsfilosofi även vid den typ av infarkt som gav måttliga EKG-förändringar [2].

Det fanns då tre vetenskapliga studier som jämfört aggressiv regim med en avaktande strategi [3-5]. Endast en av dessa [5] visade att det förelåg viss vinst med den aggressiva terapin. Expertgruppen ansåg egentligen att det skulle krävas ytterligare en fullgod studie som stödde den nya behandlingsstrategin i enlighet med de principer som SBU Alert definierat. Eftersom den enda studien [5] var skandinavisk och mycket välgjord samt gav entydiga resultat, beslöt man dock att den utgjorde tillräcklig grund för att rekommendera successiv tillämpning av nya behandlingsprinciper i rutinsjukvården.

Den egentliga skillnaden mellan gammalt och nytt var om revaskularisering av hjärtats kranskärl skulle göras omedelbart när patienten kom till sjukhus eller om de först skulle behandlas medicinskt under övervakning. Ett ingrepp skulle göras först om de inte förbättrades. Baserat på en studie rekommenderade Socialstyrelsen att ingrepp alltid skulle göras omgående. Detta medförde krav på ökade resurser – enligt Socialstyrelsens egna beräkningar ökade kostnader om cirka 400 miljoner kronor pr år. De flesta sjukvårdshuvudmän har också följt Socialstyrelsens råd.

Ytterligare tre studier har nu redovisats [6-8], den senaste i september 2005 [8]. I denna jämfördes de två metoderna i en grupp av 1 200 patienter som randomi-

serats till endera metoden. Resultaten tolkades av författarna som att ungefär samma resultat erhöles med båda metoderna vid behandling av denna typ av infarkter. Viss risk förelåg dock för mera nyinsjuknande i infarkt för dem som blev föremål för ingrepp omedelbart de anlänt till sjukhus. Undersökningen konfirmerar alltså *inte* resultatet av den skandinaviska undersökningen [5]. Om denna undersökning förelegat när rekommendationerna gjordes torde de ha sett annorlunda ut.

Sammanfattas resultaten från samtliga sex studier finns knappast stöd för minskad dödlighet och/eller färre infarkter vid tidig revaskularisering (Tabell 1). En studie gav mortalitetsvinst men endast i en undergrupp [5]. Mindre antal hjärtinfarkter förekom endast i undersökningar som använde högre gränsvärden för att ställa diagnosen hjärtinfarkt i samband med ballongvidgning än vid spontana infarkter [5, 6].

Flertalet kardiologer är nu inställda på snabb intervention utan att man vunnit något. De båda metoderna gav ju jämförbara resultat. Att kostnaderna har ökat kan inte hjälpas – att nu ändra verksamheten igen kan bli både besvärligt och dyrbart.

De angivna exemplen pekar på att det måste vara bättre att vara helt säker på värdet av en ny behandlingsmetod innan den införs, än att snabbt följa de modetrender som i dag kännetecknar sjukvården i lika stor utsträckning som haute couture. Organisationen av sjukvården måste ta hänsyn till att den skall fungera väl i ett långt perspektiv. När en ny metod införs borde siktet vara inställt på att den skall kunna användas i åtminstone fem till tio år och inte utgöra en dagslända. Detta innebär att även rekommendationer från vad som kan tyckas vara fristående experter måste granskas i detalj. Det fordras också att aktuell litteratur kontinuerligt följs [9].

Införande av nya metoder måste ta hänsyn till att sjukvårdens tillgångar är begränsade. Olika möjligheter måste vägas mot varandra och endast de mest kostnadseffektiva prioriteras. Det är ett framsteg att Socialstyrelsen nu granskar olika specialiteters krav och behov och ger ut rekommendationer. Svagheten är att man tagit varje specialitet för sig, här kardiologi, tidigare ortopedi, njurmedicin, pediatrik och diabetesvård. Vad som i första hand borde göras är att man ser över hela det medicinska fältet – när en specialitet lyfts fram blir följden att alla

andra förlorar. Hur detta skall gå till överlåter vi till högre makter.

Några myndigheter och alla sjukvårdshuvudmän har ett stort och maktpåliggande uppdrag. Vissa specialiteter – och de patienter som dessa omfattar – får inte favoriseras och andra placeras i strykklasse. Även om det kan tyckas ogenomförbart borde egentligen ett moratorium för nya metoder införas medan överordnade myndigheter bestämde sig för hur prioritering skall ske – mellan olika specialiteter, mellan gammalt och nytt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Inga uppgivna.

REFERENSER

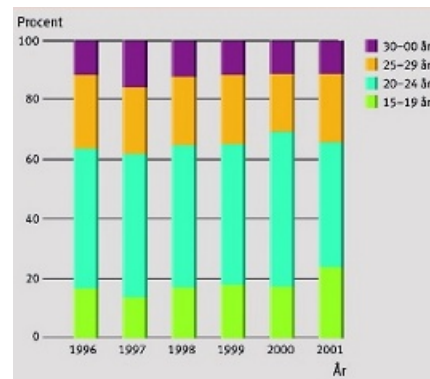
1. Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU Alert rapport nr 2006-02. <http://www.sbu.se>
2. Nationella riktlinjer för kranskärlsjukvård 2001. Stockholm: Socialstyrelsen; 2002.
3. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994;89:1545-56.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998;338:1785-92.
5. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999;354:708-15.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy) – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
7. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002;360:743-51.
8. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005;353:1095-104.
9. Moher D, Tsertsvadze A. Systematic reviews: when is an update an update? Lancet 2006;367:881-3.

Ökar klamydia i Sverige, och är det dags för en ny klamydiastrategi?

Antalet inrapporterade fall av klamydia har ökat kraftigt under senare år. I en medicinsk kommentar i Läkartidningen framhålls att ändrade sexualvanor och minskat kondombruk kan vara delförklaringar till ökningen. Vidare antyds att det svenska hälso-preventiva arbetet inom området har fallerat. Dessa åsikter och tolkningar ifrågasätts av Per-Anders Mårdh.

Omslaget till Läkartidningen 18/2006 har rubriken »Klamydia ökar i Sverige«. Ett problem med en sådan rubrik är att vi saknar populationsbaserade undersökningar för att säkert kunna göra ett sådant påstående. Hur pass representativ är den kohort som blivit testad? Många av de personer som screenats faller inom ett rätt snävt åldersspatium. Rekommendationer har varit att screena särskilt äldre tonåringar och fyraårsgruppen däröver.

Bland annat finska studier har visat att man genom att inkludera bara några år äldre personer hittade ytterligare ca 25 procent fler positiva. Vidare har i mycket enbart kvinnor testats. Klassiskt har varit att den geografiska distributionen varit högst splittrad. Först fanns klamydia i stort sett enbart i regioner kring vissa av våra universitetssjukhus, dvs där forskning och utveckling på området



Figur 1. Åldersfördelning bland positiva klamydiafall i Lundaregionen under tiden 1996 till 2001 (sammanställd av Kristina Hedelin-Olsson).

ägde rum. Dåvarande Statens bakteriologiska laboratorium avbröt till och med registreringen av antalet klamydiasmit-tade under två år, då SBL inte hade någon egen klamydiadiagnostik och inga fall »fanns» i Stockholm. Figur 1 visar den procentuella andelen positiva fall i Lundaregionen inom olika ålderskohorter under 1996–2001. Av figuren framgår att både yngre och äldre personer än de som traditionellt är mest screenade, bidrar med ett inte negligerbart antal fall. Hur skulle åldersfördelningen se ut om man även fokuserat på grupper över 25 år, som varit en vanlig gräns för selektiv screening?

När man presenterar antalet rapporterade klamydiafall görs i artiklarna i Läkartidningen [1, 2] ingen åtskillnad mellan personer som haft en enstaka infektion och de som återinsjuknat. Den senare andelen kan vara hög. I en dansk studie var ca en tredjedel fortfarande positiva efter ett antal månader. Siffrorna gör ingen skillnad på prevalens och incidens! Storleken på »epidemin» måste också ses i relation till den svenska befolkningens storlek för att få rätt proportioner, dvs ca drygt 35 000 fall bland drygt 9 miljoner människor i landet.

Att presentera en kurva över antalet rapporterade fall av klamydia utan att ens nämna att man i samband med att antalet rapporterade fall ökade, hade



PER-ANDERS MÅRDH

professor, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Per-Anders.Mardh@skane.se

övergått till att använda en diagnostisk metod baserad på polymeraskedjereaktion (PCR), som sannolikt ökade sensitiviteten till ca 95 procent från häpnadsväckande låga 60-procentiga sensitiviteten för den tidigare använda ELISA-baserade metoden. Det hade varit ärligare att lägga in en kurva korrigerad för denna förändring.

Som »ett bevis« för att klamydia ökar framhåller man att antalet extrauterina graviditeter ökat på senare tid. I detta sammanhang måste man beakta resultatet av en undersökning från Malmö som utfördes för ca två decennier sedan. Man fann där en tidsfördröjning på 7 till 8 år från det att man diagnostiserade en salpingit (laparoskopiverifierade) till dess att man påvisade en extrauterin graviditet. Att tiden mellan sexuell debut och när en kvinna i Sverige önskar bli gravid har ökat betydligt är väldokumenterat.

Antalet extrauterin graviditeter, som skulle vara klamydiarelaterade, kommer att återspegla en tid långt innan tubargraviditeten blir diagnostiserad. Det nuvarande antalet tubargraviditeter återspeglar därför förhållanden som rådde då antalet klamydiainfektioner var som lägst i mitten av 1990-talet. De aktuella siffrorna för de extrauterina graviditeterna talar om en multifaktoriell etiologi, som också framhållits av ett flertal forskare. Dessutom har under senare år tillgång till modern ultraljudsteknik och analys av beta-HCG ökat antalet diagnostiserade fall.

I artikeln citeras en studie som gör gällande att klamydia »inte är så farligt« – att komplikationsrisken är liten. Man bygger påståendet på en korrelation mellan diagnostiserad klamydiainfektion och data från diagnosregistret för sjukhusvårdade kvinnor. Eftersom en stor del av alla kvinnor med salpingit

aldrig sjukhusvårdas, och då diagnosen ofta är en ren gissning om inte laparoskopi utförts (vilket snarare har varit undantag än regel), äger sådana siffror mycket lågt bevisvärde. Hur har man kunnat identifiera de klamydiapositiva kvinnorna, när individens identitet på laboratorieremissen skall vara skyddad?

Subjektiva avläsningar av klamydiadodlingar kan också ha bidragit till falsk överdiagnostik. I salpingitstudier från kvinnokliniken i Malmö har man inte sett att frekvensen av klamydiasalpingiter sjunkit bland patienter med cervikal klamydiainfektion [3]. På Malmökliniken har man haft en helt unik sammanhängande salpingitforskning under mer än 25 år. Alla misstänkta salpingitfall har under denna tid fortsatt blivit laparoskoperade, som en rutinåtgärd.

Man föreslår i den medicinska kommentaren [2] att man kan införa egenprovtagning och utfärda recept per telefon vid positivt klamydiaproov. Man bortser därvid från att kontaktsparning är obligat enligt Smittskyddslagen. Att kontaktsparning kan leda till en »kaskadeffekt« i detektion av nya smittade är också underförstått. Dvs man avstår på detta sätt från möjligheten att kunna följa långa smittkedjor. Partners till ett indexfall tillhör den screeninggrupp som visat sig ha den i särklass högsta påvisade prevalensen av alla testade; ofta är tre fjärdedelar positiva. Att man genom enbart en »telefonkontakt« degraderar den smittade personen till att enbart vara en pjäs i smittskyddet, och att individen kan ha andra åkomor än en klamydiasmitta tycks inte bekymra förslagsställarna.

Vidare försitter man chansen att föra en diskussion med den positiva patienten om hur smitta sker och hur patienten kan förändra sitt sexuella beteende för att minska smittrisen. Detta kräver

dessutom smittskyddsföreskrifterna och är ett av de smittades lagliga privilegier. Likaså erbjuds möjligheten att kunna diskutera lämpligt preventivmedel m m.

Vad har egentligen skett? Statistiken visar att antalet positiva klamydiatest ökat, men i vilken utsträckning representerar de smittade personer? När prevalensen minskar, som var fallet under första delen av år 1990, kan problem uppstå med det positiva värdet (PPV) för ett test. Detta gäller i hög grad vid screening av lågprevalenspopulationer [4].

I många grupper som vi screenar kan prevalensen vara mycket låg, till och med under 1 procent, vilket alltså till en del kan förklara att de »positiva« klamydiafallen ökar. Detta kan tala för att vi delvis fått en pseudoepidemi, som paradoxalt kan emanera från att vi haft en god strategi för klamydiabekämpning, dvs tvärtemot vad man framhåller [1]. Dessutom skulle detta få »allt att falla på plats«, dvs att vi inte längre ser ett större antal fall av salpingit som ett bevis på att vi verkligen varit effektiva i det preventiva klamydiarbetet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Christensson B, Sylvan S. Det är dags för en ny klamydiastrategi. Test och smittspårning räcker inte – ändrat sexualbeteende krävs också. Läkartidningen 2006;103:1403-4.
2. Herrman B. Klamydia ökar kraftigt också i Sverige. Läkartidningen 2006;103:1412-5.
3. Bjartling CB, Persson KP. Is the frequency of chlamydial pelvic inflammation underestimated? Abstract 43, Programme book, 15th Meeting of Scandinavian Society for Genitourinary Medicine, Lund/Malmö, 10-12 May, 2006, p. 35.
4. Östergaard L. Microbiological aspects of the diagnosis of Chlamydia trachomatis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16:789-99.

Rättelse

I listan på webbpublicerade artiklar i 17/2006 saknades följande två artiklar:

■ Kris inom barn- och ungdomspsykiatri. Klarar verkligen nuvarande organisation och ledning att reformera verksamheten? *Gunilla Thernlund*

■ Fritidspraktikernas patienter sätts på undantag. Remissen har förvandlats till en ekonomisk handling *Ulf Lindsjö*

Dessutom har en artikel som publicerades i 11/2006 felaktigt också tagits med i listan över webbpublicerade artiklar i 17/2006. Det gäller:

■ Effektivisera hemsjukvården – se över vårdens »fältarbete«!

Per Stenberg

red

Komplettering

I Hans Malvs inlägg i Läkartidningen 14/2006 (sidan 1125), med rubriken »Sekretessen hotas om vi skall anmäla trafikfarliga bilförare«, saknades dessa meningar: »Om nu riksdagen beslutar i enlighet med Vägverkets och Socialstyrelsens förslag, skall vi då inte respektera ett demokratiskt fattat beslut? Nej! Det finns högre värden än demokrati: den enskildes integritet.«

red