

Testing Treatments– Hva virker?

**Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers & Paul Glasziou**

Andre utgave

”En viktig, skremmende og oppmuntrende bok...
som setter lyskasteren på hva som underbygger viktige
beslutninger om liv og helse”.

*Professor Peter F. Hjord
i omtalen av den engelskspråklige førsteutgaven (2007)*

Testing Treatments Hva virker?

Andre utgave

Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers og Paul Glasziou

Forord av Ben Goldacre

Denne boken er tilegnet William Silverman (1917-2004), som gjentatte ganger oppfordret oss til å utfordre autoritetene.

Originaltittel: *Testing treatments. Better research for better healthcare*

Norsk tittel: Testing treatments - Hva virker?

Oversatt av: Torhild Øien

Korrektur: Tone Enden, Gro Jamtvedt, Atle Fretheim, Astrid Austvoll-Dahlgren, Kjetil Bruberg, Inger Natvig Norderhaug, Lene Kristine Juvet, Liv Merete Reinart, Lillebeth Larun og Kjetil Olsen

Ansvarlig redaktør for den norske utgaven: Kjetil Olsen

Først publisert på engelsk i 2006 av The British Library

Andre utgave ble først publisert på engelsk i 2011 av Pinter & Martin Ltd

Andre utgave på norsk publisert i 2013 av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Trykket av 07 Media a.s

Copyright © 2011 Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers and Paul Glasziou

Forord © 2011 Ben Goldacre

Forord til førsteutgaven © 2006 Nick Ross

ISBN 978-82-8121-541-2

Forfatterne har hevdet sin moralske rett til å bli identifisert som forfatterne av dette verket i samsvar med Copyright, Designs and Patents Act of 1988.

Alle rettigheter reservert. Gjengivelse av hele eller deler av dette verket for profitt er ikke tillatt, men man står fritt til å dele eller tilpasse stoffet så lenge verket tilskrives forfatterne på vanlig måte, og i følge [Creative Commons Attribution 3.0. Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	iv
Om forfatterne	v
Takk	vi
Forord.....	vii
Forord til første utgave.....	xi
Forord.....	xiii
Innledning	xv
1 Ny – men er den bedre?	1
2 Forventede effekter som uteblir	13
3 Mer er ikke nødvendigvis bedre	21
4 Tidligere er ikke nødvendigvis bedre	32
5 Hvordan håndtere usikkerhet i forbindelse med medisinsk behandling	50
6 Rettferdige sammenligninger av behandlinger	64
7 Ta hensyn til tilfeldighetenes spill	84
8 Evaluering av all relevant og pålitelig dokumentasjon	91
9 Kontroll av behandlingsstudier: til hjelp eller til hinder?.....	104
10 Forskning - god, dårlig og unødvendig.....	114
11 Godt gjennomført forskning angår alle	129
12 Hvordan får vi så et bedre helsevesen?.....	142
13 Riktig motivert forskning: Skisse til en bedre fremtid.....	160
Referanser	169
Tilleggsressurser	178
Liste over rammetekster	181
Liste over hovedpunkter.....	186
Index.....	189

Om forfatterne

Imogens Evans praktiserte som lege og underviste medisinstudenter i Canada og Storbritannia før hun begynte som medisinsk journalist i *The Lancet*. Fra 1996 til 2005 arbeidet hun for Medical Research Council i Storbritannia, den siste tiden med forskningsetikk, og har representert den britiske regjeringen i Europarådets biomedisinske forskningsetiske komité.

Hazel Thornton gjennomgikk en rutinemessig mammografiundersøkelse da hun ble spurt om å delta i en klinisk studie. Hun takket nei til dette da hun opplevde å få for dårlig informasjon som pasient. Dette bidro til at hun begynte å arbeide for at allmennheten skal engasjere seg i at forskningsresultater skal ha relevans for pasientene. Hun har skrevet og holdt mange foredrag om dette temaet.

Ian Chalmers praktiserte som lege i Storbritannia og Palestina før han ble forsker innen helsefag og leder av National Perinatal Epidemiology Unit og deretter det britiske Cochrane Centre. Siden 2003 har han koordinert James Lind-programmet for å få flere kontrollerte studier og bedre helsetjenester, spesielt gjennom større offentlig engasjement.

Paul Glasziou er både medisinsk forsker og allmennpraktiserende lege på deltid. Som en konsekvens av at han har sett gapet mellom disse områdene, har han fokusert på å kartlegge og fjerne hindringer for å benytte god og etisk forsvarlig forskning i sin daglige kliniske praksis. Han har vært redaktør av BMJs *Journal of Evidence-Based Medicine* og direktør av Centre for Evidence-Based Medicine i Oxford fra 2003 til 2010. Han er forfatter av flere bøker om evidensbasert praksis. For tiden har han et medisinsk forskningsstipend i Australia, og påbegynte sitt opphold ved Bond University i juli 2010.

Takk

Vi vil få takke følgende personer for verdifulle kommentarer og andre bidrag som har hjulpet oss i arbeidet med den 2. utgaven av *TT*:

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 Gotzsche, Muir Gray, Sally Green, Susan Green, Ben Goldacre, Metin Gulmezoğlu, Andrew Herxheimer, Jini Hetherington, Julian Higgins, Jenny Hirst, Jeremy Howick, Les Irwig, Ray Jobling, Bethan Jones, Karsten Juhl Jorgensen, Bridget Kenner, Debbie Kennett, 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 Trohler, Liz Trotman, Liz Wager, Renee Watson, James Watt, Hywel Williams, Norman Williams, Steven Woloshin, Eleanor Woods og Ke-hu Yang.

Ian Chalmers og Paul Glasziou er svært glad for støtten fra National Institute for Health Research i Storbritannia. Paul Glasziou ønsker i tillegg å takke National Health and Medical Research Council i Australia.

En spesiell takk går til vår redaktør Martin Wagner i forlaget Pinter & Martin for hans tålmodighet, humørfylte oppmuntring og klare hode under alle forhold.

Kjetil Olsen ønsker å takke alle som hjalp med oversettelse og korrektur av den norske utgaven: Torhild Øien, Tone Enden, Gro Jamtvedt, Atle Fretheim, Astrid Austvoll-Dahlgren, Kjetil Bruberg, Inger Natvig Norderhaug, Lene Kristine Juvet, Liv Merete Reinar og Lillebeth Larun.

Forord

Medisin burde ikke dreie seg om autoriteter. Det viktigste spørsmålet vi alle bør stille oss når det gjelder enhver påstand, er "Hvordan kan du vite det"? Denne boken handler om hvordan vi kan besvare dette spørsmålet.

Det har skjedd store endringer i måten medisinsk personell forholder seg til pasienter på. I en fjern fortid gikk opplæringen i kommunikative ferdigheter, hvis vi kan kalle det det, ut på hvordan du skulle unngå å fortelle pasienten at han eller hun kom til å dø av kreft. I dag lærer vi studentene – og dette er et direkte sitat fra undervisningsmateriellet – hvordan vi kan "samarbeide med pasienten for å få et best mulig resultat". I dag er pasientene, hvis de ønsker det selv, med på å diskutere og velge sin egen behandling.

Skal dette kunne skje, er det helt nødvendig at alle forstår hvordan man kan vite at en behandling virker eller har skadelige effekter, og hvordan man kan veie nytten opp mot skadene for å vurdere risikoen. Dessverre kommer en del leger til kort her, like mye som alle andre. Enda verre er det at det finnes en hel hær av folk som slåss om å villed oss.

I denne gruppen av svindlere står vi selv i første rekke. De fleste sykdommer har et naturlig forløp og svinger mellom bedring og forverring; enten i bestemte sykluser eller ganske tilfeldig. Derfor vil alt du gjør mens symptomene er på sitt verste, få en behandling til å se ut som den virker – fordi du ville komme til å bli bedre uansett.

Placeboeffekten kan på samme måte villed oss alle. I enkelte tilfeller kan faktisk mennesker bli bedre bare av å ta en sukkerpille uten aktive ingredienser, og fordi de tror at behandlingen er effektiv. Robert M. Pirsig sier i *Zen og kunsten å reparere en motorsykel*: "Det egentlige formål med den vitenskapelige metode er å sørge for at naturen ikke forleder deg til å tro at du vet noe du egentlig ikke vet."

Men så er det mennesker som triumferende viser til vitenskapelige undersøkelser. Hvis det finnes ett grunnleggende budskap i denne boken – og det er et uttrykk jeg har brukt selv utallige ganger – så er det "rettferdige tester". Ikke alle studier er gjort på samme vis fordi det er så mange måter å fordreie vitenskapelige undersøkelser på, som gir et feilaktig svar som en eller annen synes er "riktig".

Noen ganger kan tankeløshet eller de beste hensikter (hvis hensikter skulle ha noen betydning) gjøre at dokumentasjon blir fordreid. Leger, pasienter, professorer, sykepleiere,

Testing Treatments – Hva virker?

ergoterapeuter og ledere kan henge seg opp i forestillingen om at den ene behandlingen som de har investert alle sine krefter i, er den eneste rette.

Enkelte ganger kan det være andre grunner til at dokumentasjon bli fordreid. Det vil være feil å henfalle til overfladiske konspirasjonsteorier om legemiddelindustrien; den har skapt enorme fremskritt som har reddet liv. Men det er mye penger som står på spill i enkelte forskningsprosjekter, og av grunner du vil få vite i denne boken, blir 90 % av alle studier utført av bransjen selv. Dette kan bli et problem når studier som er finansiert av legemiddelindustrien, har fire ganger større sjanse for å gi positive resultater for sponsorens legemiddel enn studier som er finansiert av uavhengige organisasjoner. Det koster opptil 800 millioner dollar å introdusere et nytt legemiddel på markedet. Det meste av dette brukes før legemidlet kommer i salg, og hvis det viser seg at det ikke holder mål, er pengene allerede brukt opp. Når risikoen er så høy, kan det hende at idealet om rettferdige studier legges på hylla.¹

Forskningsresultater kan også bli formidlet på en fordreid eller villedende måte. Noen ganger kan det skje gjennom presentasjon av fakta og tall som bare forteller én del av historien, der man dekker over mangler og plukker ut de "saftigste stykkene" av resultatene, slik at behandlingen fremstår i et bestemt lys.

Men i allmenne sammenhenger kan det være andre og mer interessante prosesser som er virksomme. Det er forståelig at vi har sans for mirakelkurer, selv om forskningen ofte dreier seg om beskjedne forbedringer, reduksjon av risiko og subjektive oppfatninger. I mediene ser man ofte bort fra dette og bruker merkelappen "helbredelse", "mirakelkur", "håp", "gjennombrudd" og "offer".²

I en tid da så mange ønsker å ta kontroll over eget liv og bli involvert i avgjørelser som gjelder egen helse, er det trist å se så mye feilinformasjon siden det bare bidrar til maktesløshet. Noen ganger er feilinformasjonen knyttet til et bestemt medikament: Presentasjonen av Herceptin i britiske medier som vidunderkuren mot brystkreft, er kanskje det mest talende eksempel den siste tiden.³

Når ivrige tilhengere og sympatisører skal markedsføre egne behandlinger og tilbakeviser vitenskapelig dokumentasjon som taler mot dem, kan de enkelte ganger gjøre enda større skade i mediene ved aktivt å undergrave den grunnleggende forståelsen hos publikum av hvordan det er mulig å vite om noe er bra eller dårlig.

Homeopatiske sukkerpiller har ingen større effekt enn vanlige sukkerpiller når de blir sammenlignet i de fleste rettferdige tester. Men når homeopater konfronteres med dette,

Testing Treatments – Hva virker?

hevder de at det er noe galt i hele tankegangen rundt vitenskapelige undersøkelser, og at det er en komplisert årsak til at deres piller, i motsetning til alle andre, ikke kan bli undersøkt. Politikere som får vite at deres favorittiltak mot graviditet blant tenåringer ikke virker, påberoper seg gjerne samme eksklusivitet som homeopatene. Men faktisk kan alle påstander om at noe har en effekt, gjøres til gjenstand for en åpen og rettferdig test. Dette er noe vi viser i denne boken.⁴

Enkelte ganger kan disse fordreiningene gå enda lenger i å undergrave forståelsen hos publikum. En nylig ”systematisk oversikt” over de mest velkontrollerte og objektive undersøkelsene viste at det ikke fantes belegg for at antioksidanter i form av vitaminpiller forlenger livet (faktisk kan de til og med føre til avkorting). Med slike systematiske sammendrag – som beskrives grundig i denne boken – blir klare regler fulgt som beskriver hvordan man kan finne dokumentasjon, hvilken dokumentasjon som kan tas med, og hvordan man kan fastslå kvaliteten på den. Men når systematiske oversikter gir et resultat som utfordrer påstandene til selskaper som selger slike piller, fylles aviser og blader med falske påstander om at enkeltstudier er selektivt plukket ut til denne oversikten, at det skyldes politisk lojalitet eller åpenbar korrupsjon, eller at fordelaktig dokumentasjon er oversett med vilje, og så videre.⁵

Dette er uheldig. Tanken bak en systematisk oversikt – det å se på den samlede dokumentasjonen – er ganske umerkelig blitt en av de viktigste nyskapningene innen medisinen de siste 30 årene. Når journalister og pilleprodusenter forsvarer sitt revir ved å hindre at allmennheten får tilgang til slike tanker, gjør de oss en stor bjørnetjeneste.

Dette er selve kjernen, men det finnes flere grunner for å lese denne boken. På et grunnleggende nivå får du hjelp til å ta egne og langt mer velinformerte avgjørelser om helsen din. Arbeider du som lege, vil de påfølgende kapitlene gå langt utover det du har lært om evidensbasert medisin. Hvis flere i befolkningen generelt får vite hvordan de kan gjøre riktige sammenlikninger og finne ut om en behandling er bedre enn en annen, vil de kunne kjempe aktivt for å redusere usikkerhetsmomentene knyttet til behandlingsmetoder som er viktige for dem, i stedet for å være redd for forskningen.

Det finnes enda en grunn til å lese denne boken, nemlig å få en titt bak kulissene. Det har ikke noe praktisk formål, men saken er at stoffet er interessant, besnærende og klokt formulert. Her blir dette forklart bedre enn noe annet jeg har lest tidligere, takket være kunnskapene og empatien til de menneskene som har skrevet den.

Testing Treatments – Hva virker?

TT gir disse vesentlige spørsmålene et anstrøk av menneskelighet. Medisin dreier seg om lidelse og død, men også om menneskelig feilbarlighet hos myndigheter og forskere, noe som blir anskueliggjort i personlige beretninger og i forskernes tvil, i deres motivasjon og bekymringer og hvordan de har endret oppfatning. Det er sjelden at denne siden av vitenskapen blir tilgjengelig for folk flest. Forfatterne beveger seg uanstrengt fra akademiske artikler til døgntviler innen medisinsk litteratur og finner upåaktede gullkorn fra diskusjonsforum under de akademiske artiklene, kommentarene, selvbiografiene og tilfeldige assosiasjoner.

Boken burde befinne seg på alle skoler og på ethvert venterom. Inntil så skjer, har du den nå i hånden. Les i vei.

Ben Goldacre
August 2011

Forord til første utgave

Denne boken er bra for helsen din. Den belyser hvordan avgjørelser blir truffet som har med liv og død å gjøre. Den viser hvordan slike vurderinger ofte er belemret med alvorlige feil, og gir leger over hele verden store utfordringer når de skal prøve å reparere skadene.

Likevel gjøres dette uten å skape unødig panikk. Boken gir uttrykk for varm beundring for hva moderne medisin har klart å utrette. Ambisjonene er alltid å forbedre den medisinske praksis og ikke nedvurdere den.

Første gang jeg oppdaget hvordan legevitenskapen er preget av innarbeidet slurv, var på 1980-tallet da jeg ble spurt om å være lekdeltaker i et konsensuspanel som skulle vurdere beste praksis med hensyn til behandling av brystkreft. Jeg ble sjokkert (noe kanskje du også blir når du leser mer om dette emnet i kapittel 2 [nåværende kapittel 3]). Vi tok for oss resultater fra ledende forskere og klinikere og oppdaget av noen av de mest fremragende spesialistene arbeidet etter intuisjon eller ut fra rene og skjære fordommer. Det betydde at en kvinnes sjanse til å overleve eller bli vansiret etter operasjon, i stor grad var avhengig av hvem som behandlet henne, og hva disse fordommene var. En kirurg var tilhenger av "heroisk mutilering", en annen foretrakk bare å fjerne klumpen, en tredje valgte aggressiv strålebehandling og så videre. Det var som om tidsalderen for vitenskapsbaserte vurderinger hadde gått dem hus forbi.

Dette var faktisk ofte tilfelle, og for mange leger er det slik fremdeles. Selv om forholdene er blitt bedre, finnes det mange talentfulle, oppriktige og dyktige leger som er merkelig uvitende om hva som er god vitenskapelig dokumentasjon. De gjør det de gjør fordi andre leger gjør det, eller fordi det virker ut fra egen erfaring. Men personlig erfaring, uansett hvor besnærende den er, er ofte svært villedende – noe denne boken avslører i all sin brutalitet.

Noen leger mener det er naivt å bruke en streng vitenskapelig målestokk på behandlingen av enkeltpasienter. De fremholder at medisin både er vitenskap og kunst. Men uansett hvor vakkert dette lyder, så er det selvmotsigende. Selvfølgelig er medisinsk kunnskap begrenset, og kompleksiteten i et individ er nesten uten grenser. Derfor finnes det alltid usikkerhetsmomenter. I praksis betyr god legevitenskap også treffsikker gjetting. Men altfor ofte har mange leger visket ut forskjellen mellom gjetting og sikker dokumentasjon.

Testing Treatments – Hva virker?

Enkelte ganger har de forkynt at de er sikre når det faktisk finnes en vesentlig grad av tvil. De skyr pålitelige data fordi de ikke vet hvordan de skal vurdere dem.

Denne boken forklarer forskjellen mellom personlig erfaring og mer komplekse, men bedre metoder for å skille det som fungerer, fra det som ikke fungerer – eller det som er trygt, fra det som ikke er det. Så langt den kan, unngår den tekniske begreper og satser på enkle og klare uttrykk som "rettferdige tester". Den advarer oss om at vitenskap, som alt annet av menneskelig virksomhet, er tilbøyelig til å være ufullkommen og forutinntatt (på grunn av feil, forfengelighet eller – og det er spesielt livsfarlig innen medisin – kommersielt press). På tross av dette minner den oss om at det er vitenskapens omhyggelige metoder som har skapt nesten alle de fantastiske fremskrittene i menneskelig kunnskap. Leger (og mediefolk som meg) burde slutte å rakke ned på kliniske undersøkelser som "forskning på menneskelige prøvekaniner". Tvert imot er det et moralsk imperativ for alle leger /klinikere å reklamere for rettferdige forsøk overfor sine pasienter og få dem til å delta.

Dette er en viktig bok for alle som er opptatt av sin egen og sin families helse eller helsepolitikk. Pasienter blir ofte sett på som mottakere av helsetjenester i stedet for som deltakere. Oppgaven fremover er like mye vårt ansvar: det vil si allmennheten som legevitenskapen er myntet på, og som finansierer helsetjenestene, i tillegg til legers og forskeres ansvar. Er vi bare passive konsumenter av helsetjenester, vil vi aldri klare å høyne standarden. Pseudovitenskap blir resultatet hvis vi foretrekker enkle svar. Dersom vi ikke aktivt støtter gjennomføringen av grundige behandlingsstudier, får vi meningsløse og enkelte ganger farlige behandlinger i tillegg til alt det som faktisk fungerer.

Boken hevder at det er viktig å forbedre forholdene, og det er pasientene som står i sentrum. Men den er like viktig for leger, medisinerstudenter og forskere – alle vil ha nytte av leksjonene den gir oss. I en ideell verden ville boken vært obligatorisk lesning for alle journalister og tilgjengelig for alle pasienter. Er det slik at leger ikke strekker til når det gjelder å veie vitenskapelige resultater opp mot hverandre, er vi, hvis liv avhenger av dem, generelt sett enda mer utilstrekkelige.

En ting lover jeg deg: Hvis temaet med utprøving av medisinske behandlinger er nytt for deg, vil du etter å ha lest boken oppfatte legens råd på en helt annet måte enn før.

Nick Ross
Journalist og programleder i TV/radio
16. november 2005

Forord

Første utgave av *TT* kom i 2006 og var inspirert av spørsmålet: "Hvordan kan vi sikre at forskning på medisinsk behandling mest mulig oppfyller pasientenes behov?" Vår kollektive erfaring – som til sammen utgjorde Imogen Evans, lege og tidligere forsker og journalist, Hazel Thornton, pasient og uavhengig forkjemper for kvalitet i forskning og helsevesen, og Iain Chalmers, lege og forsker innen helsetjenester – var at forskning ofte unnlater å ta opp dette hovedspørsmålet. Dessuten var vi pinlig oppmerksomme på at mange medisinske behandlinger, både eldre og nyere, ikke baserte seg på solid dokumentasjon. Av denne grunn bestemte vi oss for å skrive en bok for å stimulere til en mer kritisk holdning hos publikum til effektene av behandling, og å oppmuntre til bedre dialog mellom helsepersonell og pasient.

Vi ble positivt overrasket over interessen *TT* ble møtt med – både den opprinnelige British Library-utgaven og teksten som vi gjorde fritt tilgjengelig på www.jameslindlibrary.org – og at den appellerte både til vanlige lesere og fagfolk. Den første utgaven av *TT* er blitt brukt som lærebok i mange land, og det finnes flere fullstendige oversettelser for gratis nedlasting på www.testingtreatments.org.

I utgangspunktet forholdt vi oss til *TT* som en tekst under stadig endring. Det vil alltid være tvil knyttet til effektene av en behandling, uansett om den er gammel eller ny, og derfor er det et kontinuerlig behov for å prøve ut alle behandlinger grundig. Da er det viktig å gå tilbake til dokumentasjonen flere ganger; vurdere den kritisk og systematisk før man går i gang med ny forskning, og tolke nye resultater i lys av oppdaterte, systematiske oversikter på samme grundige måte.

Når vi nå gir oss i kast med andre utgave av *TT*, er forfatterteamet blitt utvidet med Paul Glasziou som fjerdemann på laget. Han er allmennpraktiserende lege og forsker og opptatt av å vektlegge god forskningsdokumentasjon i sin daglige praksis. Vi har en ny forlegger, Pinter & Martin, som gjorde et opptrykk av første utgave i 2010. Den nye teksten er fritt tilgjengelig på internett som tidligere, på www.testingtreatments.org.

Selv om de grunnleggende premissene er de samme, har den opprinnelige teksten gjennomgått omfattende endringer og revisjoner. Vi har for eksempel utvidet stoffet om

Testing Treatments – Hva virker?

fordeler og ulemper ved screeningundersøkelser i et eget kapittel (kapittel 4) som heter *Tidligere er nødvendigvis ikke bedre*. I *Kontroll av behandlingsstudier: til hjelp eller til hinder?* (kapittel 9) beskriver vi hvordan forskning er blitt overkontrollert til skade for pasientene. I nest siste kapittel (kapittel 12) spør vi: *Hvordan får vi så et bedre helsevesen?* - og viser hvordan elementer av dokumentasjon kan settes sammen på en måte som kan skape store forandringer for oss alle sammen. Vi avslutter med vår skisse for en bedre fremtid og en handlingsplan (kapittel 13).

Vi håper boken vil være en veiviser til en utvidet forståelse av hvordan medisinske behandlingsmetoder kan og bør utprøves på en rettferdig måte, og hvordan alle kan bidra til at så skjer. Dette er ikke en ti-på-topp-håndbok om effektene av enkelte behandlingsformer. I stedet ønsker vi å fokusere på spørsmål som er helt vesentlige for å sikre en solid forskning som utføres skikkelig, som kan skille mellom skadelige og nyttige behandlinger, og som er utformet for å besvare spørsmål som har betydning for pasienter, publikum og fagpersoner.

**Imogen Evans, Hazel Thornton,
Iain Chalmers, Paul Glasziou
August 2011**

Innledning

“Det finnes ingen metode som kan fortelle oss når vi har fullstendige observasjoner av komplekse hendelser i naturen. Karl Popper understreket at vår kunnskap er begrenset, men at vår uvitenhet er grenseløs. Innen medisinen kan vi aldri være sikre på konsekvensene av de inngrep vi gjør, vi kan bare snevre inn området for vår usikkerhet. Denne innrømmelsen er ikke så pessimistisk som den kan virke: Påstander som tåler å bli utfordret gang på gang, er gjerne ganske pålitelige. Slike ”arbeidshypoteser” er byggesteinene for det forholdsvis solide fundamentet som ligger til grunn for vår daglige virksomhet ved sykesengen.”

William A. Silverman: *Where's the evidence?*

Oxford: Oxford University Press, 1998, s. 165

Moderne medisin har vært en stor suksess. Det er vanskelig å forestille seg hvordan tilværelsen ville vært uten antibiotika. Utviklingen av andre effektive medikamenter har revolusjonert behandlingen av hjerteinfarkt og høyt blodtrykk og totalt forandret livet til mange mennesker med schizofreni. Vaksinerings av barn har gjort at polio og difteri er blitt til et vagt minne fra fortiden i de fleste land, og kunstige ledd har bidratt til at utallige mennesker er mindre utsatt for smerter og tap av funksjonsevne. Moderne bildeteknologi som ultralyd, computertomografi (CT) og magnetresonanstomografi (MRI) har gitt pasienter en presis diagnose og riktig behandling. Å få en eller annen type kreftdiagnose var tidligere det samme som en dødsdom, mens i dag lever pasienter ofte med kreften i stedet for å dø av den. HIV/AIDS har gradvis endret seg fra å ha en rask dødelig utgang til å bli en kronisk (langvarig) sykdom.

Selvfølgelig skyldes mange av helseforbedringene fremskritt som er kommet innen sosiale levekår og helsetilstanden generelt, takket være for eksempel tilgang på rent vann, sanitæranlegg og bedre boligstandard. Men også skeptikere vil ha problemer med å bortforklare den imponerende betydningen av moderne helsetjenester. I løpet av de siste femti år eller der omkring har et bedre helsevesen bidratt mye til å forlenge levealderen og øke livskvaliteten, særlig for mennesker med kronisk sykdom.^{1 2}

Testing Treatments – Hva virker?

Men den moderne medisins store triumfer kan forlede oss til å overse mange av de problemene som stadig eksisterer. Selv i dag baserer mange medisinske avgjørelser seg på for dårlig dokumentasjon. Det er fremdeles for mange behandlinger som skader pasienter, noen som har liten eller ingen dokumentert effekt, og andre som er nyttige, men som ikke brukes ofte nok. Hvordan kan dette ha seg når studier om virkningen av medisinske behandlinger gir et hav av resultater hvert eneste år? Det er synd å si, men dokumentasjonen er ofte upålitelig, og dessuten er det mye av forskningen som ikke tar for seg de spørsmålene pasientene trenger å få svar på.

Problemet skyldes til dels at behandlingseffekten svært sjelden er overbevisende tydelig eller dramatisk. Det er ofte usikkerhet om hvor godt nye behandlingsmetoder virker, eller til og med om de er mer til skade enn til nytte. Det vil si at nøye utformede og rettferdige tester – studier som er ment å redusere påvirkning fra feilkilder og ta hensyn til hvordan tilfeldigheter spiller inn (se kapittel 6) – er nødvendig for å kunne få en pålitelig kartlegging av hvordan behandling virker.

At det ikke lar seg gjøre å forutsi nøyaktig hva som vil skje når en person blir syk eller får behandling, kalles enkelte ganger for Franklins lov, etter den amerikanske statsmannen Benjamin Franklin på 1700-tallet. Han er berømt for å ha sagt at "det eneste vi kan være sikre på i denne verden, er døden og skatten".³ Men det er nok ikke slik at Franklins lov er en naturlig del av tankegangen i et samfunn. Det at tvil og usikkerhet er uunngåelig, blir ikke understreket i tilstrekkelig grad i skolen. Det gjelder også andre viktige emner som hvordan vi kan skaffe oss dokumentasjon og tolke den, eller hvordan vi skal forstå informasjon om sannsynlighet og risiko. En kommentator har sagt det slik: "På skolen lærte du om kjemiske stoffer i reagensrør, ligninger som beskriver bevegelse og kanskje noe om fotosyntesen. Men sannsynligvis fikk du aldri vite om død, risiko og statistikk, eller at vitenskapen kan ta livet av deg eller gjøre deg frisk."⁴ Selv om utøvelsen av legeyrket har reddet utallige liv når den har vært grundig vitenskapelig dokumentert, vil du ha problemer med å finne en eneste utstillingsgjenstand i et naturvitenskapelig museum som forklarer de viktigste prinsippene for vitenskapelige undersøkelser.

Ikke vær for sikker

"Gjennom å søke kan vi lære, og få mer kunnskap om tingene. Men selve sannheten har intet menneske kjent, for alt er bare et edderkoppspinn av gjetninger."

Xenofanes, 500-tallet f.Kr.

"Jeg er bestandig sikker på alt som handler om meninger."

Baltus i "Knøttene", 2000-tallet e.Kr.

"De mange feilene vi gjør, viser at det å gi årsaksforklaringer ... fremdeles er en kunst. Selv om vi har analyseverktøy, statistiske metoder og retningslinjer og dessuten logiske kriterier til å hjelpe oss, er de konklusjonene vi trekker, basert på skjønn."

*Susser M. Casual thinking in the health sciences.
Oxford: Oxford University Press, 1983.*

Begrepene usikkerhet og risiko har faktisk betydning. Ta for eksempel den logiske umuligheten "å bevise en negasjon" – dvs. å bevise at noe ikke eksisterer, eller at en behandling ikke har effekt. Dette er ikke bare en filosofisk diskusjon, men har også praktiske konsekvenser som kan illustreres med de erfaringene som ble gjort med kombinasjonspillen Bendectin (med aktive ingredienser doksylamin, og pyridoksin eller vitamin B6). Bendectin (også markedsført som Debendox og Diclectin) pleide å bli gitt på resept til mange kvinner for å lindre kvalme tidlig i graviditeten. Så kom det påstander om at Bendectin førte til fødselsskader, noe som raskt igangsatte et skred av rettssaker. På grunn av denne belastningen trakk produsenten av Bendectin medikamentet fra markedet i 1983. Flere påfølgende runder med gjennomgang av all dokumentasjon ga ikke belegg for at det fantes en kobling til fødselsskader – det var ikke mulig å påvise at medikamentet ikke var skadelig, men det fantes heller ikke dokumentasjon på det motsatte. Som et resultat av at Bendectin ble trukket fra markedet, finnes det ironisk nok bare medikamenter mot graviditetskvalme som vi vet atskillig mindre om med hensyn til om de kan medføre fødselsskader.⁵

Testing Treatments – Hva virker?

Det forskningen stort sett kan gjøre, er å redusere en del usikkerhetsmomenter. Behandlinger kan være skadelige, og de kan være nyttige. God og solid gjennomført forskning kan angi *rimeligheten* (eller sannsynligheten) for at en behandling av et helseproblem er nyttig eller skadelig, ved å sammenlikne den med en annen behandling, eller ingen behandling i det hele tatt. Fordi det alltid foreligger usikkerhet, vil det hjelpe hvis vi unngår fristelsen til å se svart-hvitt på tingene. Og det gir oss en opplevelse av mestring dersom vi tenker i slike sannsynlighetsbaner.⁶ Folk trenger å få vite hvor sannsynlig det er at en lidelse får et bestemt utfall. Det kan for eksempel være hjerneslag hos noen med høyt blodtrykk, faktorer som innvirker på faren for å få slag, og hvor rimelig det er at en type behandling endrer på denne faren. Med tilstrekkelig og pålitelig dokumentasjon kan pasienter og helsepersonell i samarbeid vurdere behandlingens nytte satt opp mot skadene. Deretter kan de velge det mest sannsynlige ut fra individuelle forhold og hva pasienten foretrekker.⁷

Vårt mål med *TT* er å forbedre kommunikasjonen og styrke sikkerheten, ikke å undergrave pasientenes tillit til helsepersonell. Men det kan bare skje når pasientene er i stand til å hjelpe både seg selv og leger med å vurdere behandlingsmulighetene kritisk.

I kapittel 1 beskriver vi kort hvorfor det er nødvendig med rettferdige tester, og hvordan enkelte nye behandlinger har hatt uforutsette skadelige effekter. I kapittel 2 beskriver vi hvordan effekter man har håpet på av andre behandlinger, ikke har inntruffet, og understreker at mange vanlige behandlinger ikke er blitt tilstrekkelig evaluert. Kapittel 3 går inn på hvorfor mer intensiv behandling ikke alltid er til det bedre. Kapittel 4 beskriver hvorfor screeningundersøkelser av friske mennesker for å finne tidlige indikasjoner på sykdom, kan være like skadelig som nyttig. I kapittel 5 plukker vi ut noen av de store usikkerhetsmomentene som er knyttet til nesten alle sider ved helsetjenestene, og beskriver måter å håndtere disse på.

Kapittel 6, 7 og 8 gir en del "tekniske opplysninger" på en ikke-teknisk måte. I kapittel 6 skisserer vi grunnlaget for rettferdige tester og understreker hvor viktig det er å sammenlikne epler med epler og ikke med pærer. Kapittel 7 går inn på hvorfor det er så viktig å ta tilfeldighetenes spill med i betraktning. Kapittel 8 beskriver hvorfor det er avgjørende å vurdere all tilgjengelig og relevant dokumentasjon på en systematisk måte.

Kapittel 9 skisserer hvorfor systemer som regulerer forskningen av behandlingseffekter gjennom forskningsetiske komiteer og andre organer, kan legge

Testing Treatments – Hva virker?

hindringer i veien for god forskning, og forklarer hvorfor reguleringer dermed kan mislykkes i å fremme pasientenes interesser. Kapittel 10 setter viktige forskjeller mellom god, dårlig og unødvendig forskning opp mot hverandre. Det påpeker hvordan forskning ofte blir fordreid på grunn av kommersielle og akademiske prioriteringer, og ikke makter å ta opp problemstillinger som virkelig har betydning for pasientenes ve og vel.

Kapittel 11 konkretiserer hva pasienter og samfunnet kan gjøre for å sikre bedre behandlingsstudier. I kapittel 12 ser vi på hvordan solid dokumentasjon fra forskning på behandlingseffekter virkelig kan fremme bedre helsetjenester for enkeltpasienter. Og i kapittel 13 presenterer vi vår skisse for en bedre fremtid som munner ut i en handlingsplan.

Hvert kapittel har referanser til et utvalg nøkkelskilder, og på slutten av boken er det en egen del, Tilleggsilder (se s. 177). For dem som ønsker å utforske spesielle problemstillinger mer inngående, er det lurt å starte med James Lind Library på www.jameslindlibrary.org. Du vil finne en gratisversjon av *TT* på en ny webside – Testing Treatments Interactive (www.testingtreatments.org) – der det vil komme oversettelser og annet materiale de neste årene.

Vi forfattere er opptatt av prinsippet om lik tilgang til effektive helsetjenester som svarer til folks behov. Et slikt samfunnsansvar er på sin side avhengig av pålitelig og tilgjengelig informasjon om virkningen av undersøkelser og behandlinger, utviklet på grunnlag av solid forskning. Siden helsetjenester over alt er et begrenset gode, må behandlinger baseres på solid dokumentasjon og bli brukt effektivt og rettferdig dersom hele befolkningen skal ha sjanse til å dra nytte av medisinske fremskritt. Det er uforsvarlig å kaste bort verdifulle ressurser på behandlinger som har lite for seg, eller å gå glipp av anledningen til å evaluere behandlinger som vi vet altfor lite om. Rettferdige tester er derfor helt avgjørende for å gi rettferdige behandlingsvalg for oss alle.

Vi håper at du vil dele noe av vår lidenskap for emnet når du er ferdig med å lese *TT*, og begynne å stille ubehagelige spørsmål om behandlinger, lete frem hullene i medisinsk kunnskap og engasjere deg i forskning for å finne svar som kan være til nytte for deg selv og alle andre.

1 Ny – men er den bedre?

Hvorfor rettferdige tester er nødvendig

Uten rettferdige eller objektive evalueringer kan unyttige eller til og med skadelige behandlinger bli foreskrevet fordi man antar at de kan hjelpe, eller omvendt: Nyttige behandlinger kan bli forkastet som unyttige. Rettferdige forsøk må gjennomføres for alle behandlinger, uansett hvor de stammer fra, og uansett om de blir ansett som en del av skolemedisinen eller av komplementær/alternativ medisin. Teorier om behandlingseffekter som ikke blir verifisert, uansett hvor overbevisende de måtte være, er rett og slett ikke nok. Noen teorier påstår at en behandling virker, mens rettferdige forsøk viser det motsatte; andre teorier har skråsikkert hevdet at en behandling ikke virker når studier faktisk viser at den gjør det.

Det er riktignok en naturlig tendens til å tenke at ”nytt” betyr ”bedre” – akkurat som annonsene for vaskemidler. Når de nye behandlingene blir evaluert i rettferdige forsøk, er det like sannsynlig at man oppdager at de er verre, som at de er bedre enn eksisterende behandlinger. På samme måte er det en tendens til å tro at fordi noe har vært på markedet lenge, så må det være både trygt og effektivt. Men helsevesenet oversvømmes av behandlingsmetoder som baserer seg på vane eller på sterke overbevisninger fremfor dokumentasjon; behandlinger som ofte ikke har noen gode effekter, og enkelte ganger forårsaker betydelig skade.

Behovet for rettferdige forsøk er ikke nytt. På 1700-tallet brukte James Lind et rettferdig forsøk for å sammenlikne seks metoder som på den tiden ble brukt til å kurere skjørbuk, en sykdom som tok livet av utallige sjøfolk på lange sjøreiser. Han påviste at appelsiner og sitroner, som vi nå vet inneholder C-vitamin, var en svært effektiv behandling.

Historier er historier

"Hjernen vår synes å være programmert for historier, og vi lærer lettest gjennom en fengslende fortelling. Imidlertid forskrekkes jeg over at så mange mennesker, blant annet en god del av vennene mine, ikke ser fallgruven i dette. Vitenskapen vet at anekdoter og personlige erfaringer kan være farlig villedende. Den krever resultater som kan testes ut og repeteres. På den annen side er medisinen vitenskapelig bare opp til et visst punkt. Det finnes for mye menneskelig variasjon til at det er mulig å være sikker når det gjelder enkeltpasienter – så ja, det er ofte mye rom for intuisjon. Men la oss være klar over hvor grensen går, for hvis vi beveger oss utover den, skjer det fort på bekostning av vitenskapen. Man kutter hjørner, og fakta og synspunkter blandes sammen så det blir vanskelig å skille det ene fra det andre."

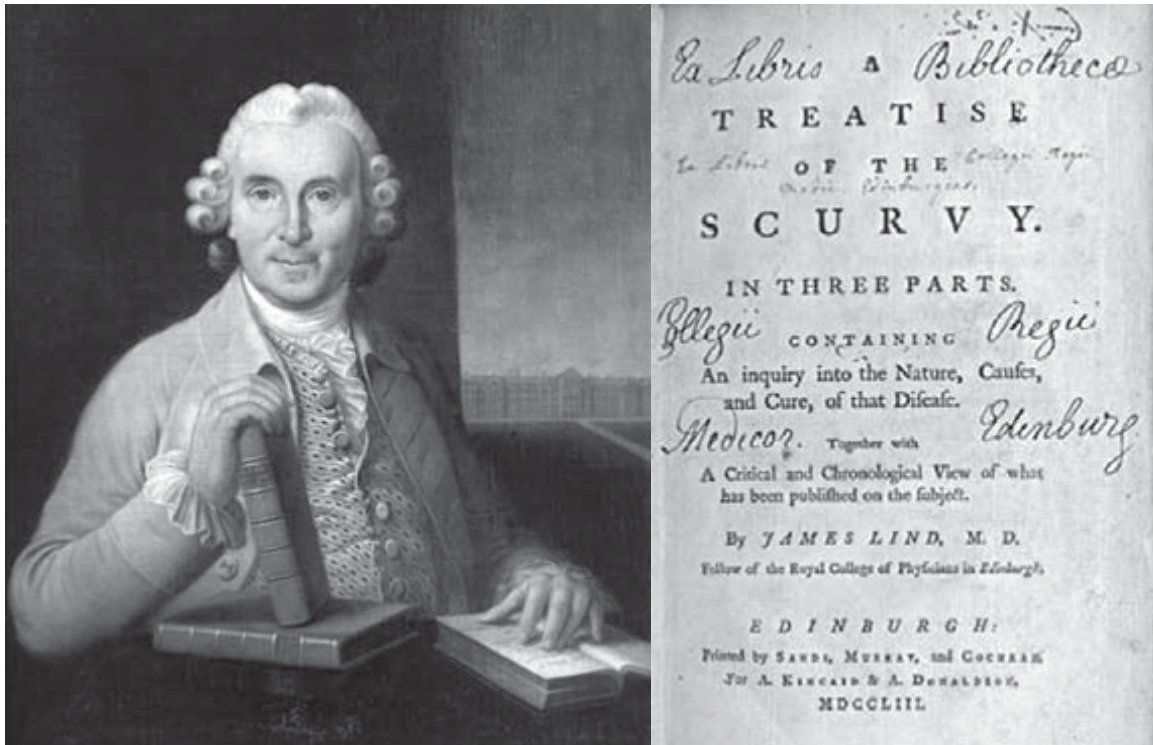
Ross N. Foreword. I: Ernst E., red. *Healing, hype or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

Da James Lind var skipslege om bord i HMS *Salisbury* i 1748, plukket han ut 12 av sine pasienter som var omtrent i samme stadium av skjørbuk, installerte dem i en del av skipet og sørget for at de hadde det samme grunnleggende kostholdet. Dette var avgjørende – det ga alle like vilkår (se kapittel 6 og ramme i kapittel 3, s. 26). Lind ga deretter to og to av sjømennene en av seks behandlinger som på den tiden ble brukt mot skjørbuk – cider, svovelsyre, eddik, sjøvann, muskat, eller to appelsiner og en sitron. Frukten ble den suverene vinneren. Admiralitetet ga senere ordre om at sitronjuice skulle finnes på alle skip, noe som gjorde at denne dødelige sykdommen var blitt utryddet i Royal Navy mot slutten av 1700-tallet.

Av de behandlingene Lind sammenliknet, foretrakk Royal College of Physicians svovelsyre, mens admiralitetet foretrakk eddik. Linds rettferdige forsøk viste at begge tok feil. Overraskende nok skjer det ganske ofte at folk med stor autoritet og stor innflytelse tar feil. Fremdeles oppstår det alvorlige problemer i helsevesenet fordi man stoler for mye på

Testing Treatments – Hva virker?

meninger, vaner eller tidligere erfaringer i stedet for det resultatene av rettferdige forsøk viser (se nedenfor og kapittel 2).



James Lind (1716–1794) var en skotsk marinelege som her er avbildet sammen med de bøkene han skrev. Vi ser også tittelsiden på den mest kjente, der han rapporterte om et kontrollert forsøk i 1747 som viste at appelsiner og sitroner var mer effektive i behandlingen av skjørbuk enn fem andre behandlinger som var i bruk på den tiden (se www.jameslindlibrary.org).

I dag legger ofte leger og andre klinikere vekt på usikkerheten som er knyttet til virkningen av behandlinger når de er uenige om hvilken tilnærming som er den beste (se kapittel 5). Pasienter og allmennhet foruten legene har en viktig rolle når det gjelder å ta fatt i denne usikkerheten. Det er av enorm interesse for pasienter og fagpersoner at forskning på medisinske behandlinger gjennomføres på en grundig måte. Akkurat som helsepersonell må kunne være trygg på at deres anbefalinger baserer seg på solid dokumentasjon, må pasientene kreve at så skjer. Bare ved å skape et slikt kritisk partnerskap kan publikum få tillit til alt det som moderne medisin har å tilby (se kapittel 11, 12 og 13).

Uventet negativ effekt

Thalidomid

Thalidomid er et spesielt rystende eksempel på ny medisinsk behandling som gjorde mer skade enn nytte.¹ Denne sovepillen ble introdusert på slutten av 1950-tallet som et tilsynelatende trygt alternativ til barbiturater som jevnlig ble forskrevet på den tiden. I motsetning til barbiturater førte ikke en overdose av thalidomid til koma. Thalidomid ble særlig anbefalt til gravide kvinner, som også fikk det mot morgenkvalme.

På begynnelsen av 1960-tallet begynte så barneleger å se en kraftig økning i alvorlige misdannelser i armer og bein hos nyfødte. En slik tilstand, som tidligere var sjelden, gjør at lemmene blir svært korte slik at hender og føtter synes å vokse direkte ut fra kroppen. Leger i Tyskland og Australia koblet disse misdannelsene hos nyfødte til det faktum at mødrene hadde tatt thalidomid tidlig i svangerskapet.²

En tragisk epidemi av blindhet hos babyer

"I tiden rett etter andre verdenskrig ble det introdusert mange nye behandlinger for å bedre fremtidsutsiktene for premature barn. De neste årene ble man smertelig klar over at en rekke endringer i stellerrutiner hadde gitt fullstendig uventede og skadelige effekter. Den mest bemerkelsesverdige av disse tragiske erfaringene var en "blindhetsepidemi", retrolental fibroplasi, i årene 1942–54. Man fant at sykdommen hadde tilknytning til måten ekstra tilførsel av oksygen var blitt gitt på i behandlingen av nyfødte som ikke var fullbårne. Kampen gjennom tolv år for å stoppe «blindhetsepidemien» var en nøktern demonstrasjon av behovet for en planlagt evaluering av alle medisinske nyskapninger før de tas i allmenn bruk."

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.

Oxford: Oxford University Press, 1985:vii–viii.

Testing Treatments – Hva virker?

Mot slutten av 1961 trakk legemiddelprodusenten thalidomid tilbake fra markedet. Mange år senere, etter offentlig påtrykk og rettsaker, begynte ofrene å få erstatning. Belastningen med slike fryktelige misdannelser var enorm – i de ca. 46 landene der thalidomid ble gitt på resept (i enkelte land til og med solgt over disk), ble tusenvis av babyer berørt. Thalidomid-tragedien satte leger, legemiddelindustrien og pasienter i sjokktilstand og førte til en gjennomgang over hele verden av prosessen med å utvikle medisiner og få dem godkjent.³

Vioxx

Selv om utprøving av medikamenter er blitt mye strengere regulert, finnes det ingen sikkerhetsgaranti. Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) er et godt eksempel på hvorfor aktsomhet er påkrevd når det gjelder medikamenter. NSAID blir vanligvis brukt som smertestillende og for å redusere betennelser ved bestemte tilstander (f.eks. leddgikt) og også for å få ned temperaturen hos feberpasienter. De "tradisjonelle" NSAID-er omfatter mange medikamenter som er tilgjengelig over disk, for eksempel aspirin og ibuprofen. Blant velkjente bivirkninger er irritasjoner i mage- og tarmslimhinner, noe som kan gi dyspepsi ("fordøyelsesbesvær") og enkelte ganger blødninger eller magesår. Dette var gode grunner for legemiddelfirmaer til å prøve å utvikle NSAID-er som ikke ga slike komplikasjoner.

Rofecoxib (bedre kjent gjennom merket Vioxx, men også markedsført som Ceoxx og Ceeoxx) ble introdusert i 1999 som et angivelig tryggere alternativ til de eldre kjemiske sammensetninger. Snart ble medikamentet skrevet ut over en lav sko. Bare fem år senere ble Vioxx trukket tilbake fra markedet av produsenten på grunn av økt risiko for hjerte-/karkomplikasjoner, blant annet hjerteinfarkt og hjerneslag. Hva hadde skjedd?

Vioxx ble godkjent av det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) i 1999 for "lindring av indikasjoner og symptomer på slitasjegikt (osteoartritt), for behandling av akutte smerter hos voksne og for behandling av menstruasjonssymptomer [mensesmerter]". Det ble senere godkjent for lindring av indikasjoner og symptomer på revmatisk leddgikt hos voksne og barn. Under utviklingen av Vioxx ble forskere hos legemiddelprodusenten klar over mulige skadelige effekter i blodets levringsmekanismer som kunne medføre økt risiko for blodpropp. Likevel var studiene som ble oversendt FDA for godkjenning, og som ofte var små, fokusert på å dokumentere Vioxx' betennelsesdempende egenskaper, og var ikke utformet for å vurdere eventuelle komplikasjoner.⁴

Testing Treatments – Hva virker?

Før FDA-godkjenningen hadde selskapet allerede startet en stor studie som først og fremst var utformet for å se på mage- og tarmrelaterte bivirkninger sammenliknet med en annen NSAID, naproxen, hos pasienter med revmatisk leddgikt. Nok en gang ble ikke studien utformet spesielt for å oppdage hjerte-/karkomplikasjoner. Dessuten ble det senere stilt spørsmål om interessekonflikter blant medlemmer av studiens data- og sikkerhetsmonitoreringskomité (disse komiteene har som oppgave å måle de akkumulative resultatene av undersøkelser for å fastslå om det er grunnlag for å stoppe forskningen).

På tross av dette: Selv om Vioxx forårsaket færre episoder med magesår og blødninger i mageregionen, var resultatet faktisk et større antall hjerteinfarkter i Vioxx-gruppen. Likevel kom det sterk kritikk av forskningsrapporten, som ble offentliggjort i et ledende medisinsk tidsskrift. En av manglene var at resultatene ble presentert på en slik måte at alvorlighetsgraden av hjerte-/karrisiko ble tonet ned. Redaktøren i tidsskriftet innleverte senere en klage over at forskerne hadde holdt tilbake svært viktige data om disse bivirkningene. Resultatet ble oversendt til FDA i 2000, og førte til slutt til at FDA måtte rette opp sikkerhetsinformasjonen på pakningsvedlegget til Vioxx i 2002 for å angi at legemidlet ga økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag.

Legemiddelfirmaet fortsatte å undersøke andre mulige bruksområder for Vioxx, og i 2000 ble det gjort en undersøkelse for å finne ut om medikamentet hindret polypper i tykktarmen (små godartede svulster som kan utvikle seg til kreft). Denne studien, som ble stoppet tidlig fordi de foreløpige resultatene viste at medikamentet hadde sammenheng med økt risiko for hjerte-/karkomplikasjoner, førte til at produsenten trakk Vioxx tilbake fra markedet i 2004. I den publiserte rapporten hevdet dens forfattere, som enten var ansatt hos legemiddelprodusenten eller mottok konsulenthonorar derfra, at slike hjerte-/karkomplikasjoner bare var påvist etter 18 måneders Vioxx-bruk. Denne påstanden baserte seg på en mangelfull analyse som senere ble korrigert av tidsskriftet som publiserte rapporten.⁴ Selv når legemiddelfirmaet blir konfrontert med utallige rettssaker fra pasienter, fortsetter de å hevde at de hele tiden har handlet forsvarlig, fra forstudier før godkjenning til kartlegging av sikkerhet etter at Vioxx kom på markedet.⁵

Vioxx-skandalen viser at et halvt århundre etter thalidomid-katastrofen er det fremdeles mye som gjenstår for å sikre at behandlinger er rettfærdig testet, at prosessen er åpen for innsyn, og at dokumentasjonen er solid. En gruppe kommentatorer har uttrykt det slik: "Vårt system er avhengig av at vi lar pasientenes interesser komme i første rekke. Det er

Testing Treatments – Hva virker?

helt nødvendig at forskere, praktiserende leger, legemiddelbransjen og tidsskrifter går sammen om å utvide kunnskapen og bedre omsorgen for pasientene. Tillit er et avgjørende element i dette samarbeidet, men hendelser i det siste har gjort det nødvendig å skape skikkelige systemer som ivaretar interessene til pasientene. Fornyet engasjement hos alle som er involvert, og iverksettelsen av disse systemene, er den eneste måten å få noe positivt ut av denne uheldige affæren på.”⁴

Avandia

I 2010 var det et annet medikament som skapte store overskrifter. Rosiglitazone, eller bedre kjent under merkenavnet Avandia, hadde uønskede bivirkninger for hjerte-/karsystemet. Ti år tidligere var Avandia blitt godkjent av legemiddelverk i Europa og USA som en ny tilnærming til å behandle type 2-diabetes. Denne formen for diabetes forekommer når kroppen ikke produserer nok insulin, eller når cellene i kroppen ikke reagerer på insulin. Den er mye mer alminnelig enn type 1-diabetes, der kroppen ikke produserer insulin overhodet. Type 2-diabetes, som ofte blir forbundet med overvekt, kan vanligvis behandles tilfredsstillende ved å endre på kostholdet, trene og ta tablett i stedet for å sette insulinsprøyter. Langsiktige komplikasjoner av type 2-diabetes omfatter økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag, og hovedformålet med behandlingen er å redusere risikoen for slike komplikasjoner.

Avandia ble markedsført som et middel med nye egenskaper som hjalp kroppens eget insulin til å arbeide mer effektivt, og ble sagt å være bedre til å kontrollere blodsukkernivået enn eldre medikamenter. Fokuset var på blodsukkeret og ikke på de alvorlige komplikasjonene som medfører plager og lidelse og til syvende og sist dreper pasienter.

Da Avandia ble godkjent, fantes det begrenset dokumentasjon på hvor effektivt det var, og ingen dokumentasjon på om det virket inn på risikoen for hjerteinfarkt og hjerneslag. Legemiddelverkene anmodet produsenten om å gjennomføre tilleggsstudier, men i mellomtiden ble det svært populært å skrive ut resepter på Avandia over hele verden. Rapporter om ulike hjerte-/karbivirkninger begynte å komme, og mengden økte på. I 2004 var Verdens helseorganisasjon såpass bekymret at de ba produsenten om å se på dokumentasjonen av disse komplikasjonene på nytt. Legemiddelfirmaet gjorde det, og bekreftet at det fantes en økt risiko.⁶

Testing Treatments – Hva virker?

Det tok ytterligere seks år før legemiddelverkene gikk grundig gjennom dokumentasjonen og skred til handling. I september 2010 forkynte FDA i USA at de ville drastisk begrense bruken av Avandia til kun hos pasienter som ikke kunne kontrollere sin type 2-diabetes med andre medisiner. Samme måned anbefalte Det europeiske legemiddelverket å trekke Avandia tilbake fra markedet de neste to månedene. Begge organer oppga økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag som årsak til avgjørelsen. I mellomtiden avdekket uavhengige granskere en rekke forsømte muligheter til å handle. En gruppe med helsepersonell uttalte at det var et grunnleggende behov for at legemiddelverk og leger "begynner å kreve bedre bevis før vi går i gang med massemedisinering av store pasientgrupper som henvender seg til oss for råd og behandling".⁷

Mekaniske hjerteventiler

Det er ikke bare medikamenter som kan ha uønsket negativ effekt: ikke-medikamentelle behandlinger kan også medføre stor risiko. Mekaniske hjerteventiler er nå standardbehandling for pasienter med alvorlige hjerteklafflidelser, og det har vært mange forbedringer i konstruksjonen i løpet av årene. Erfaringene med en bestemt type mekanisk hjerteventil har imidlertid vist hvordan et forsøk på å forbedre designen fikk katastrofale følger. I begynnelsen av 1970-årene ble den såkalte Björk-Shiley-ventilen introdusert på markedet, men de tidlige modellene hadde en tendens til dannelse av blodpropp (å forårsake trombose) som svekket funksjonen. For å redusere faren for blodpropp ble konstruksjonen endret på slutten av 1970-tallet.

Den nye ventilen hadde en plate som ble holdt på plass av to metallbøyler, og flere tusen av denne nye typen ble implantert over hele verden. Uheldigvis var det en alvorlig feil ved konstruksjonen av ventilen; en av metallbøylene hadde tendens til å brette. Det førte til en katastrofal feilfunksjon av ventilen, som ofte hadde dødelig utgang.

Tilfeldigvis hadde man oppdaget problemet med bøylebrudd under de innledende markedstestene, men man antok at det skyldtes dårlig sveising, og årsaken ble ikke undersøkt ordentlig. Likevel godtok FDA denne forklaringen sammen med produsentens forsikringer om at den minskede risikoen for trombose mer enn kompenserte for enhver risiko for bøylebrudd. Da dokumentasjonen om den katastrofale hjerteventilen ble altfor påtrengende, gikk FDA til slutt til aksjon og tvang hjerteventilen ut av markedet i 1986, men ikke før hundrevis av pasienter hadde dødd helt unødvendig. Selv om

Testing Treatments – Hva virker?

produktkontrollsystemer er blitt bedre og også omfatter kartlegging av pasienter i etterkant av produktgodkjenningen og ved hjelp av omfattende pasientregistre, er det likevel et tvingende behov for større åpenhet når nye medisinske hjelpemidler skal introduseres.⁸

For godt til å være sant

Herceptin

Kommersielle firmaer er ikke alene om å forkynne for all verden alle fordelene ved nye behandlingsmetoder og tone ned ulempene. Opphaussing fra fagmiljøer og entusiastisk dekning i media kan også bidra til at fordelene fremheves samtidig som potensielle ulemper overses. Disse ulempene behøver ikke bare dreie seg om skadelige bivirkninger, men også om problemet med å stille diagnose. Et eksempel er hendelsene i forbindelse med brystkreftmedisinen trastuzumab, bedre kjent under merkenavnet Herceptin (se også kapittel 3).

Tidlig i 2006 kom det høylytte krav fra en sammenslutning av pasienter og fagpersoner, godt bakket opp av legemiddelindustrien og massemedier, som gjorde at National Health Service i Storbritannia aksepterte å gi Herceptin til pasienter med brystkreft i et tidlig stadium. "Pasientmas gir makt" vant, og Herceptin ble presentert som en vidundermedisin (se kapittel 11).

Men på det tidspunkt var Herceptin bare godkjent for behandling av brystkreft med spredning (metastatisk brystkreft) og var ikke tilstrekkelig testet ut på brystkreft i tidlig stadium. Produsenten hadde faktisk nylig søkt om godkjenning for bruk i tidligbehandling av en liten gruppe kvinner – de som testet positivt for et protein kjent som HER2. Bare en av fem brystkreftpasienter har en slik genetisk profil. Vanskelighetene og kostnadene ved å fastslå nøyaktig om en pasient er HER2-positiv, og muligheten for å bli feildiagnostisert og derfor behandlet som "falsk positiv", ble sjelden rapportert av en entusiastisk, men ukritisk presse. Det ble heller ikke lagt vekt på at minst fire av fem pasienter med brystkreft ikke er HER2-positive.^{9,10,11,12}

Det var ikke før senere det året at Storbritannias National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – et organ med oppgave å vurdere dokumentasjon kritisk og gi råd – var i stand til å anbefale Herceptin som et behandlingsalternativ for kvinner med HER2-

Testing Treatments – Hva virker?

positiv brystkreft i et tidlig stadium. Og selv da hadde de en alvorlig advarsel å komme med. Siden stadig mer dokumentasjon viste at Herceptin kunne ha ulik virkning på hjertefunksjonen, anbefalte NICE at leger skulle undersøke hjertet før de skrev ut resept, og ikke tilby Herceptin til kvinner med ulike hjerteproblemer, varierende fra angina til unormal hjerterytme. NICE mente at en slik advarsel var nødvendig på bakgrunn av data om kortsiktige bivirkninger, hvorav noen var alvorlige. Det tar tid før langsiktige virkninger blir åpenbare, noe som gjelder både nyttige og skadelige virkninger.¹³

Det var et liknende press om å få bruke Herceptin også i andre land. I New Zealand, for eksempel, krevde både pasientgrupper, presse og medier, legemiddelfirmaer og politikere at brystkreftpasienter skulle få Herceptin. New Zealands Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), som fungerer omtrent på samme måte som NICE i Storbritannia, evaluerte dokumentasjonen om bruken av Herceptin i tidlige stadier av brystkreft tilnærmet likt.

På bakgrunn av sin vurdering avgjorde PHARMAC i juni 2007 at det var passende å gi pasienter i et tidlig brystkreftstadium Herceptin i ni uker sammen med andre medisiner mot kreft, i stedet for at de skulle tas etter hverandre. Dette niukersregimet var et av tre opplegg som ble prøvd ut rundt omkring i verden. PHARMAC bestemte seg også for å finansiere en internasjonal undersøkelse med formål å finne den ideelle lengden på Herceptin-behandlingen. I november 2008 valgte den nyvalgte regjeringen å se bort fra PHARMACs evidensbaserte avgjørelse og bevilget penger til en 12-ukers behandling med medikamentet.¹⁴

Det er fremdeles mye usikkerhet knyttet til Herceptin – for eksempel når medikamentet bør foreskrives, hvor lenge man bør ta det, om langsiktige skader kan oppveie fordelene for enkelte kvinner, og om medikamentet forsinker eller forhindrer at kreften vender tilbake. En annen bekymring som er dukket opp, er at Herceptin i kombinasjon med andre brystkreftmedisiner som antrasykliner og cyklofosfamid kan gi økt risiko for uheldige hjertereaksjoner hos enkelte pasienter – fra omtrent fire pasienter per 100 til 27 pasienter per 100.¹⁵

Om å bli dratt med i dragsuget

I 2006 opplevde en pasient i Storbritannia, som tilfeldigvis var lege, at hun ble dratt med i Herceptin-dragsuget. Hun var blitt diagnostisert med HER2-positiv brystkreft året før.

"Før jeg fikk diagnosen, hadde jeg liten kunnskap om moderne brystkreftbehandling. I likhet med mange pasienter søkte jeg informasjon på internett. Nettstedet 'Breast Cancer Care' kjørte en kampanje for at Herceptin skulle bli tilgjengelig for alle HER2- positive kvinner, og jeg undertegnet. Ut fra de dataene som ble presentert på nettstedet og i mediene, kunne jeg jo ikke forstå hvorfor kvinner skulle bli nektet en slik effektiv medisin når de ville få den uansett hvis de fikk tilbakefall ... Jeg begynte å føle at hvis jeg ikke fikk dette medikamentet, ville jeg ha liten sjanse til å overleve kreften! Jeg ble også kontaktet av avisen The Sun som stod bak en Herceptin-kampanje og ville ha min historie som lege og "kreftoffer".

Etter at jeg var ferdig med kjemoterapien, diskuterte jeg Herceptin-behandling med kreftlegen min. Han var bekymret for de langsiktige kardiologiske (hjerte-) effektene som hadde kommet frem i studiene, men som var viet lite oppmerksomhet på nettsiden og i mediene, særlig når man tenker på at medikamentet ble gitt til kvinner som ellers var friske. En mer grundig analyse av "50 % positiv effekt" slik jeg hadde oppfattet det i mitt hode og gjentatt for meg selv, var i virkeligheten 4–5 % positiv effekt for meg, noe som tilsvarte risikoen for å få hjerteproblemer! Jeg valgte derfor å takke nei til medikamentet og vil være tilfreds med det valget selv om svulsten skulle komme tilbake igjen.

Denne historien illustrerer hvordan (til og med) en person med legeutdanning som vanligvis er rasjonell, blir sårbar når hun får en diagnose som kan være livstruende ... mye av informasjonen knyttet til bruken av Herceptin i et tidlig brystkreftstadium ble kunstig hausset opp av medier og bransjen, med god hjelp fra enkelttilfeller som mitt."

Cooper J. Herceptin (rapid response). BMJ. Postet 29. November 2006 på www.bmj.com.

Testing Treatments – Hva virker?

Hovedpunkter

- Det er nødvendig å prøve ut nye medisinske behandlinger, fordi det er like sannsynlig at nye behandlinger er verre som at de er bedre enn de eksisterende
- Dårlige studier kan føre til at pasienter lider og dør
- At et medikament er godkjent, betyr ikke at det er trygt
- Det tar gjerne lang tid før bivirkninger vises
- Fordelaktige virkninger av behandlinger får ofte for stor oppmerksomhet, og skadelige effekter blir nedtonet

2 Forventede effekter som uteblir

Enkelte behandlinger blir brukt i lang tid før man forstår at de er mer til skade enn til gagn. Effekter man håper på, kan utebli. I dette kapitlet skal vi forklare hvorfor det kan være slik.

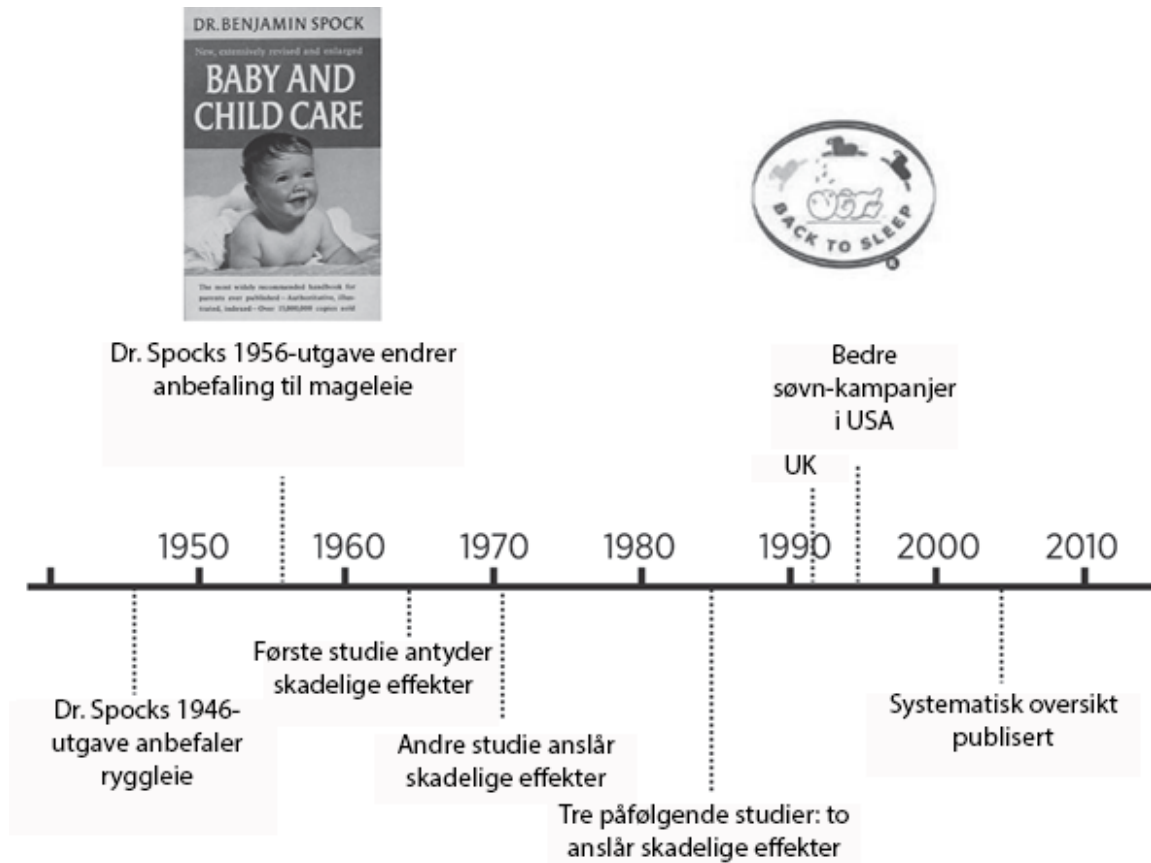
Råd om sovestilling hos barn

Tro ikke at det bare er medikamenter som kan være skadelige – råd kan også være dødelige. Mange mennesker har hørt om den amerikanske barnelegen Benjamin Spock, som utga bestselgeren *Barnet – sunn fornuft i barnestell og oppdragelse*. Den var en "bibel" for fagfolk og foreldre, særlig i USA og Storbritannia i flere tiår. Likevel – da dr. Spock ga et av sine velmenende råd, gikk det helt feil. Med en tilsynelatende uangripelig logikk og med tydelig preg av autoritet argumenterte han på denne måten helt fra 1956-utgaven av boken til slutten av 1970-tallet: "Det er to ulemper med at barnet sover på ryggen. Hvis det kaster opp, er det mer sannsynlig at det kveles av oppkastet. Det har også en tendens til å snu hodet mot den samme siden ... det kan gjøre siden av hodet flatt ... Jeg tror det er å foretrekke at barnet vender seg til å sove på magen helt fra begynnelsen."

Å legge barna på magen ble vanlig praksis på sykehus og lojalt fulgt opp av millioner av foreldre da de kom hjem. Men nå vet vi at denne praksisen, som aldri hadde blitt grundig evaluert, medførte titusenvise av unødvendige krybbedødsfall.¹

Riktignok kan ikke alle krybbedødsfall sies å skyldes dette uheldige rådet, men det ble en dramatisk nedgang i denne typen dødsfall da man gikk bort fra praksisen og i stedet foreslo å legge barna på ryggen når de skulle sove. Da det kom klar dokumentasjon på de skadelige effektene av mageleiet på 1980-tallet, startet leger og medier å advare mot denne praksisen, og antall krybbedødsfall begynte å falle dramatisk. Budskapet ble senere understreket med "Bedre søvn"-kampanjer som skulle fjerne enhver rest av den negative innflytelsen som dr. Spocks uheldige råd hadde hatt.

Testing Treatments – Hva virker?



Slik har anbefalingene om barns sovestilling endret seg over tid.

Medikamenter for å korrigere unormal hjerterytme hos pasienter med hjerteinfarkt

Dr. Spocks råd kan ha virket logisk, men det var basert på en teori som ikke var utprøvd. Andre eksempler på farene ved å gjøre dette, er ikke vanskelig å finne. Etter et hjerteinfarkt kan enkelte mennesker utvikle en unormal hjerterytme – arytmi. De som gjør det, har større risiko for å dø enn de som ikke gjør det. Siden det finnes medikamenter som reduserer slike arytmier, virker det logisk å anta at disse medikamentene også reduserer risikoen for å dø etter et hjerteinfarkt. Men faktisk har de akkurat motsatt virkning. Medikamentene det er snakk om, ble testet i kliniske studier, men bare for å se om de reduserte den uregelmessige hjerterytmen. Når akkumulert dokumentasjon fra ulike studier for første gang ble gjennomgått systematisk i 1983, fant man ikke holdepunkt for at disse medikamentene reduserte risiko for død.²

Testing Treatments – Hva virker?

Likevel fortsatte man å bruke medikamentene – som fortsatte å ta livet av folk – i nesten ti år. Det er blitt anslått at de forårsaket titusenvise av for tidlige dødsfall hvert eneste år bare i USA, da de ble brukt som mest på slutten av 1980-tallet. De tok livet av flere amerikanere hvert år enn antallet som hadde falt i kamp under hele Vietnamkrigen.³ Det fremkom senere at det var kommersielle hensyn som førte til at enkelte forsøksresultater som antydte at medikamentene kunne være dødelige, aldri var blitt rapportert (se kapittel 8, s. 95-96).⁴

Dietylstilboestrol

På et tidspunkt var leger usikre på om gravide kvinner som tidligere hadde spontanabortert eller hatt dødfødsler, kunne få hjelp av et syntetisk (ikke-naturlig) østrogen med navn dietylstilboestrol (DES). Noen leger skrev ut resept på middelet, andre gjorde det ikke. DES ble populært på begynnelsen av 1950-tallet fordi man trodde det korrigererte en funksjonsfeil i morkaken som skulle forårsake problemene. Gravide som brukte det, ble oppmuntret av historier om kvinner som tidligere hadde spontanabortert eller hatt dødfødsler, og som hadde fått et levendefødt barn etter behandling med DES.

Et eksempel: en britisk fødselslege som ble oppsøkt av en kvinne som hadde hatt to dødfødsler, forskrev medikamentet fra tidlig i graviditeten. Svangerskapet førte til et levendefødt barn. Man antok da at kvinnens "naturlige" evne til å føre frem barn hadde bedret seg i løpet av denne tiden, og fødselslegen unnlot å gi DES under kvinnens fjerde svangerskap, og babyen døde i mors liv på grunn av placentasvikt. Legen og kvinnen var dermed ikke i tvil om at DES skulle brukes på nytt under det femte og sjette svangerskapet, noe som resulterte i to levendefødte barn. Både legen og kvinnen konkluderte med at DES var et nyttig medikament. Dessverre ble konklusjonen, som var basert på én historie, aldri dokumentert i rettferdige tester. I løpet av det samme tidsrom kvinnen ble behandlet, ble det faktisk gjennomført robuste studier, og det ble ikke påvist positive virkninger av DES.⁵

Det fantes altså ikke dokumentasjon på at DES kunne forhindre dødfødsler, men det er ikke slutten på historien om DES. Tjue år senere kom det frem skadelige bivirkninger da moren til en ung kvinne med en sjelden krefttype i vagina, gjorde en viktig observasjon. Moren hadde fått resept på DES da hun var gravid, og hun foreslo at datterens kreft kanskje skyldtes bruken av medikamentet.⁶ Denne gangen var observasjonen riktig, men det

Testing Treatments – Hva virker?

viktigste var at den *viste seg* å være riktig. Siden den tid har utallige undersøkelser påvist en rekke uheldige bivirkninger av DES både hos menn og kvinner som ble eksponert for DES før fødselen. Disse bivirkningene omfattet ikke bare en økning av sjeldne krefttyper, men også av andre unormale tilstander i reproduksjonssystemet.

Da det ble offisielt erklært at DES ikke skulle brukes under graviditet, hadde flere millioner mennesker blitt eksponert for medikamentet. Ut fra det vi vet nå, og dersom leger hadde brukt den mest pålitelige forskningsdokumentasjonen om DES som var tilgjengelig på 1950-tallet, ville langt færre resepter blitt forskrevet, fordi DES faktisk aldri hadde vist seg å være effektiv mot de lidelsene den var beregnet på i utgangspunktet. Tragisk nok ble denne mangelen på positiv effekt stort sett oversett.⁷

Hormontilskudd (HRT)

For kvinner i overgangsalderen er hormontilskudd svært effektivt for å redusere plagsomme og vanlig forekommende hetetokter, og det finnes noe dokumentasjon på at dette kan bidra til å forhindre osteoporose (benskjørhet). Etter hvert kom det påstander om stadig flere gunstige virkninger av HRT, blant annet at det skulle motvirke hjerteinfarkt og hjerneslag. Millioner av kvinner, etter råd fra sine leger, begynte å bruke HRT i lengre perioder på grunn av disse og andre påståtte effekter. Men det var ikke særlig godt belegg for påstandene.

La oss for eksempel ta hjerteinfarkt. I over 20 år ble kvinner fortalt at HRT ville redusere risikoen for denne alvorlige lidelsen – men faktisk baserte rådet seg på forutinntatte (skjeve) undersøkelser (se kapittel 1 og kapittel 6). I 1997 kom det en advarsel om at rådet kunne være galt: Forskere fra Finland og Storbritannia gjorde en systematisk evaluering av resultatene fra godt gjennomførte studier.⁸ I stedet for å redusere tilfeller av hjerteinfarkt, fant de nemlig ut at HRT kunne føre til en økning i antall tilfeller. Noen fremstående kommentatorer forkastet denne konklusjonen, men de foreløpige resultatene er nå blitt bekreftet av to store og grundige studier. Hadde effekten av HRT blitt vurdert korrekt da det kom på markedet, ville ikke kvinner blitt feilinformert, og mange ville ha unngått tidlig død. Som om ikke det er nok, vet vi nå at HRT øker risikoen for å få hjerneslag og brystkreft.⁹

Ikke rart hun ble forvirret

I januar 2004 skrev en hysterektomipasient dette brevet til *The Lancet*:

"I 1986 gjennomgikk jeg en hysterektomi (fjerning av livmoren) på grunn av fibroid [godartet svulst]. Kirurgen fjernet også eggstokkene og oppdaget at jeg også hadde endometriose. Siden jeg bare var 45 år og umiddelbart ville komme i overgangsalderen, fikk jeg hormontilskudd (HRT). Første året tok jeg konjugert østrogen (Premarin), men fra 1988 til 2001 fikk jeg implantert østrogen hver 6. måned, noe jeg fikk privat av legen som hadde utført operasjonen. Jeg var alltid litt i tvil om jeg ville ha den behandlingen, siden jeg ikke syntes at jeg hadde kontroll over situasjonen når stoffet var implantert, og jeg hadde også mye hodepine mange år etterpå. Bortsett fra det følte jeg meg i god form.

Legen forsikret meg imidlertid om at HRT hadde så mange fordeler og passet for meg, noe jeg var enig i. Etter hvert som tiden gikk, ble det rapportert om stadig flere gunstige virkninger. Det var ikke lenger bare det kosmetiske midlet det syntes å ha vært brukt som tidligere. Nå var det også bra for hjertet, mot osteoporose og beskyttet delvis mot hjerneslag. Hver gang jeg var hos legen, virket det som han hadde stadig ny dokumentasjon på alle fordelene med å ta HRT.

Legen min gikk av med pensjon i 2001, og jeg gikk til min National Health Service-lege, noe som ble et sjokk. Han fortalte meg akkurat det motsatte av min private lege, nemlig at det ville være lurt å slutte med HRT. Det kunne øke risikoen for hjerteinfarkt, hjerneslag og brystkreft og forårsake mye hodepine. Jeg hadde én ny implantering og fortsatte så med Premarin en kort stund, men i ettertid har jeg ikke brukt HRT på ca. 8 måneder. Legen min sa at jeg selv måtte bestemme om jeg ville fortsette med det eller ikke. Jeg ble skikkelig forvirret ...

Jeg kan ikke forstå hvordan HRT og alle de fantastiske fordelene kan oppfattes helt motsatt på så kort tid. Hvordan skal en lekperson som meg klare å ta en avgjørelse? Jeg har brukt mange timer på å diskutere og tenke på om jeg skulle fortsatt med HRT, selv om jeg så langt ikke har erfart mange bivirkninger. Jeg er veldig forvirret når det gjelder hele denne saken, og jeg er sikker på at andre kvinner opplever det på samme måte."

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone treatment therapy. Lancet 2004;363:332.

Generelt er HRT fremdeles en nyttig behandling for kvinner med overgangsplager.¹⁰ Det er imidlertid tragisk at HRT spesielt ble markedsført som en metode for å redusere forekomsten av hjerteinfarkt og hjerneslag. Selv om økningen av slike alvorlige sykdommer

Testing Treatments – Hva virker?

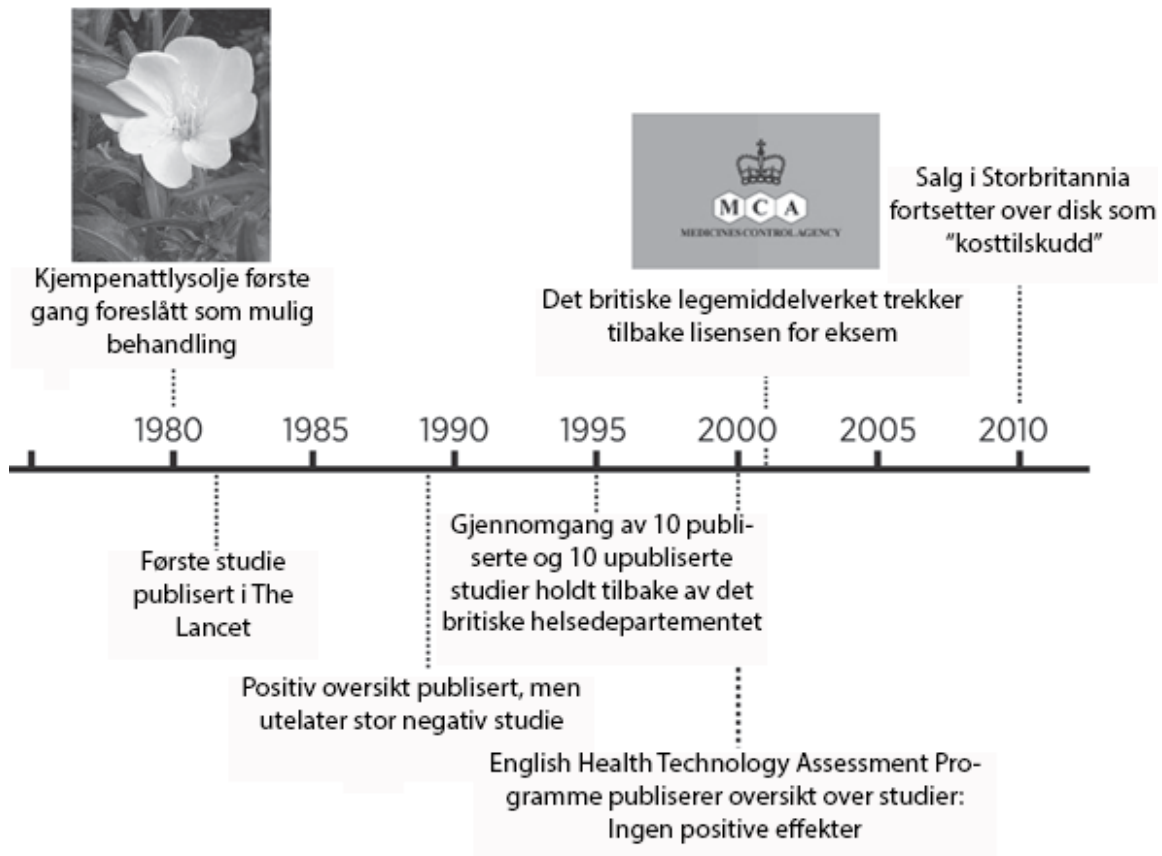
er beskjedne, er likevel mange kvinner blitt berørt fordi det er skrevet ut så mange HRT-resepter.

Kjempenattlysolje mot eksem

Selv om behandlinger som ikke er tilstrekkelig vurdert ikke behøver å ta liv eller gjøre skade, kan man kaste bort penger på dem. Eksem er en plagsom hudlidelse som rammer både barn og voksne. Utslettene på huden kan være skjemmende og gi mye kløe. Til tross for at steroidkremer hjelper, har man vært bekymret for bivirkningene av slike behandlinger, for eksempel hudfortynning. På begynnelsen av 1980-tallet dukket det opp et mulig alternativ med få bivirkninger, nemlig kjempenattlysolje, som er en naturlig planteoljeekstrakt.¹¹ Kjempenattlysolje inneholder en essensiell fettsyre, gammalinolensyre (GLA), og det fantes plausible grunner for å bruke det. For eksempel ble det foreslått at prosessen med å omdanne GLA i kroppen (metabolisering) ble hemmet hos pasienter med eksem. Dermed kunne i teorien GLA-tilskudd hjelpe. Agurkurtolje inneholder enda mer GLA, og den ble også anbefalt mot eksem.

GLA ble ansett for å være trygg, men var den effektiv? Utallige studier ble gjennomført for å finne ut av det, men ga motstridende resultater. Og den publiserte dokumentasjonen var preget av studier som ble finansiert av selskaper som produserte slike tilskudd. I 1995 ba det britiske helsedepartementet forskere som var uavhengige av produsentene av kjempenattlysolje om å gjennomgå 20 publiserte og upubliserte studier. Det ble ikke funnet noen positive effekter. Departementet publiserte ikke rapporten, fordi produsentene motsatte seg det. Men fem år senere viste en annen systematisk oversikt på bruk av kjempenattlysolje og agurkurtolje, gjennomført av de samme forskerne – og denne gang ble den publisert – at i de største og mest komplette studiene fantes det ingen overbevisende dokumentasjon på at behandlingen virket.¹²

Testing Treatments – Hva virker?



Tidslinje for dokumentasjon mht. kjempenattlysolje og bruk mot eksem.

Men én stein var ennå ikke snudd: Kanskje GLA bare virket i veldig høye doser? I 2003 ble også denne påstanden avfeid etter et grundig gjennomført og rettfærdig studie.¹³ Da disse resultatene ble publisert, hadde ironisk nok det britiske legemiddelverket (Medicines Control Agency eller MCA, som senere fikk navnet Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) til slutt trukket tilbake produktlisensen til to dominerende kjempenattlysoljepreparater, fordi det ikke var dokumentert at de virket.

Likevel – siden det ikke ble uttrykt noen bekymring om hvor trygt kjempenattlysolje var, er oljen fremdeles tilgjengelig over disk mange steder som "kosttilskudd" for en rekke plager. Når det gjelder bruken av oljen mot eksem, blir påstander om dens effektive virkning pakket inn i vage formuleringer som at "de som har eksem, kan oppleve lindring", "kan være til hjelp" og "har visse medisinske egenskaper som kan virke betennelsesdempende på f.eks. eksem."

Testing Treatments – Hva virker?

Hovedpunkter

- Verken teorier eller faglig baserte synspunkter gir et pålitelig grunnlag for å avgjøre om en behandling er trygg og effektiv
- Bare fordi en behandling er ”etablert”, betyr ikke det at den er mer nyttig enn skadelig
- Selv om pasienter ikke tar skade av behandlinger som ikke er grundig testet, kan bruken av dem medføre at enkeltindivid og samfunn kaster bort penger

3 Mer er ikke nødvendigvis bedre

Det er en vanlig misforståelse at hvis en behandling er god, så må det være bedre med enda mer av denne behandlingen. Dette er rett og slett feil – faktisk kan mer være verre. Å finne ”riktig” dosering – der nytten er stor og uheldige effekter (bivirkninger) få – er en utfordring alle medisinske behandlinger har til felles. Etersom dosen økes, kommer de gunstige effektene opp på et visst nivå, mens de uheldige effektene vanligvis øker. Derfor kan ”mer” redusere den faktiske nytten, eller til og med være skadelig, totalt sett.

Diuretiske (vanndrivende) midler er et godt eksempel: I små doser senker de blodtrykket og har få bivirkninger. En større dose får ikke blodtrykket lenger ned, men gir virkninger som faktisk er uønskede, som for eksempel økt vannlating, impotens og høyere blodsukker. På samme måte kan aspirin i små doser – mellom en kvart og en halv standardtablett pr. dag – bidra til å forebygge hjerneslag, og har svært få bivirkninger. Men selv om flere aspirintabletter pr. dag kan ta knekken på hodepine, vil de ikke forhindre flere slag, men øke risikoen for magesår.

Prinsippet om ”riktig dose” gjelder ikke bare medikamentell behandling, men kan også overføres til andre behandlinger som for eksempel kirurgi.

Intensiv behandling mot brystkreft

Behandlingene for brystkreft – som så ofte omtales i nyhetene – kan gi oss en særlig nyttig lærepenge om farene ved å anta at mer intensiv behandling nødvendigvis må være av det gode.

I løpet av det 20. århundret og inn i det 21. har kvinner med brystkreft både stilt krav om og gjennomlevd noen ufattelig brutale og smertefulle behandlinger. Noen av disse behandlingene – kirurgisk og medisinsk – har gått langt utover det som har vært nødvendig for å takle sykdommen. Men de har utvilsomt vært populære både hos enkelte pasienter og deres leger. Pasientene var overbevist om at jo mer radikal og giftig behandlingen var, desto større var sannsynligheten for at sykdommen ville bli overvunnet.

Vi gjør ting fordi ...

”Vi [leger] gjør ting fordi andre leger gjør det, og vi vil ikke være annerledes, så vi gjør det samme; eller vi gjør det fordi vi er opplært til det [av lærere, kolleger og assistentleger] eller fordi vi ble tvunget til det [av lærere, administratorer, kontrollkomiteer, veiledere] og tror vi må gjøre det; eller fordi pasienten ønsker det, og vi mener vi burde gjøre det; eller av andre motivasjonsfaktorer [unødvendig utprøvinger (særlig av regelrytterne i hvit frakk) og visitter], vi synes vi burde gjøre det; eller på grunn av frykt [for lover og regler, tilsyn] føler vi at vi burde gjøre det [såkalte 'dekkoperasjoner']; eller fordi vi trenger litt tid [til å la naturen gå sin gang], så vi gjør det; og til slutt – noe som er mer vanlig – gjør vi det fordi vi *må* gjøre det [rettferdiggjøring], og vi klarer ikke å bruke fornuften, så vi gjør det.”

Parmar MS. We do things because (rapid response).

BMJ. Postet 1. mars 2004 på www.bmj.com.

Det har tatt mange år for leger og pasienter som har utfordret det tradisjonelle synet på sykdommen, å få snudd denne feilaktige oppfatningen. De har ikke bare måttet frembringe pålitelig dokumentasjon for å bekjempe myten om at "mer er bedre", men har også måttet tåle å bli latterliggjort av andre leger og pasienter og bli motarbeidet av kliniske spesialister.

I dag er det frykt, paret med troen på at mer må være bedre, som fremdeles bestemmer valg av behandlingsmetoder, selv om det ikke er dokumentert at disse er mer nyttige enn enklere løsninger. Det gjelder også når man vet at skadene er betydelige, og at behandlingen kan være dødsårsak i seg selv. En slik holdning fører fremdeles til at enkelte pasienter og deres leger ber om "tradisjonell" og deformerende kirurgi. Andre velger kjemoterapi i høye doser med dens velkjente plagsomme og smertefulle bivirkninger, eller Herceptin, som kan medføre alvorlige hjerteproblemer (se kapittel 1), selv når enklere behandling vil være tilstrekkelig. Hvorfor er det slik?

Drastisk behandling er ikke alltid det beste

"Det er veldig lett for de av oss som behandler kreft, å tro at resultatene blir bedre av mer drastiske behandlinger. Randomiserte studier som sammenlikner drastiske metoder med mindre drastiske, er helt påkrevd for å kunne beskytte pasientene mot unødvendig risiko og tidlige eller sene bivirkninger av unødig aggressiv behandling. Slike kontrollerte sammenlikninger er etiske fordi de som ikke får en mulig positiv effekt av behandlingen som testes, også blir beskyttet mot mulige unødige skader og ingen vet jo hvilken konklusjon resultatet gir."

Brewin T i Rees G. red. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

Deformerende kirurgi

Frem til midten av det 20. århundre var kirurgi den vanligste behandlingsmetoden for brystkreft. Det baserte seg på forestillingen om at kreften utviklet seg sakte og jevnt, og at den først spredte seg fra svulsten i brystet til lokale lymfeknuter, for eksempel i armhulen. Derfor ble det konkludert med at jo mer radikalt og raskere man behandlet svulsten med kirurgi, desto større var sjansen for å hemme spredningen av kreften. Behandlingen ble gjort med omfattende "lokal" kirurgi – det vil si operative inngrep på eller nær brystet. Merkelappen var kanskje "lokal", men en radikal mastektomi er noe helt annet. Det innebærer å fjerne store områder av brystmuskelen og mye lymfevev fra armhulene i tillegg til selve brystet.

Imidlertid bemerket noen betenkte brystkreftspesialister at disse operasjonene, som medførte stadig større deformeringer, ikke syntes å ha noen innvirkning på dødstallene for brystkreft. Dermed lanserte de en ny teori – i stedet for at brystkreft spredte seg fra brystet via de nærliggende lymfekjertlene, var den i utgangspunktet heller en systemisk (vidtfavnende) sykdom.

KLASSISK RADIKAL MASTEKTOMI (HALSTED)

Radikal mastektomi ble introdusert av William Halsted mot slutten av 1900-tallet, og var den vanligste operasjonsmåten for brystkreft til siste tredel av det 20. århundret. Foruten å fjerne hele brystet, skar kirurgen bort hele pectoralmuskulaturen som dekket brystveggen. De mindre musklene ble også fjernet for at kirurgen skulle få lettere tilgang til armhulen (aksillen) og kunne ta ut lymfeknuter og omkringliggende fettvev.

OMFATTENDE RADIKAL MASTEKTOMI

Troen på at "mer er bedre", gjorde at radikale kirurger begynte å utføre enda mer omfattende operasjoner, der kjeder av lymfeknuter under kravebenet og brystkjertler under brystbenet også ble fjernet. For å komme til de innerste brystkjertlene ble flere ribben tatt ut, og brystbenet delt med meisel. Som om dette ikke var nok, gikk enkelte kirurger til det skritt å fjerne en arm på den aktuelle siden og skjære ut flere andre kjertler i kroppen (binyrene, hypofysen, eggstokkene) for å stoppe hormonproduksjonen, som ble antatt å "fyre opp under" spredningen av svulsten.

Hvis en kvinne overlevde en slik operasjon, satt hun tilbake med en svært deformert brystkasse som det var vanskelig å skjule under ethvert klesplagg. Ble operasjonen utført på venstre side, var det bare et tynt hudlag igjen til å dekke hjertet.

Omarbeidet fra Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York; Oxford University Press, 2003.

Med andre ord: De resonerte som så at kreftcellene allerede måtte befinne seg andre steder i kroppen når kulen i brystet ble oppdaget (se nedenfor). Hvis det var tilfellet, foreslo de, ville det være mer skånsomt overfor kvinnen og kanskje like effektivt å fjerne svulsten sammen med et passende område av omkringliggende friskt hudvev, i tillegg til å gi lokal strålebehandling. Introduksjonen av "systemisk behandling" omtrent på denne tiden –

Testing Treatments – Hva virker?

det vil si behandling som fokuserte på at produksjonen eller utviklingen av kreftceller foregikk andre steder i kroppen – baserte seg også på denne nye teorien om hvordan brystkreft sprer seg.

Som et direkte resultat av denne nye tenkemåten begynte leger å anbefale begrenset kirurgi, som ble kjent som "brystbevarende kirurgi", det vil si å fjerne kulen og det omkringliggende vevet. Dette ble etterfulgt av strålebehandling, og for enkelte kvinner av kjemoterapi.

Men tilhengerne av brystbevarende kirurgi møtte stor motstand mot at man skulle sammenlikne den nye metoden med et radikalt inngrep i kontrollerte forsøk. Enkelte leger trodde fullt og fast på den ene eller den andre metoden, og pasienter krevde høylytt det ene eller det andre. Resultatet var at det drøydde lenge før man fikk avgjørende dokumentasjon på fordelene og ulempene med den nye metoden sammenliknet med den gamle.

Til tross for disse vanskelighetene fikk aggressiv kirurgisk behandling etter hvert motbør, både av leger som var uvillige til å fortsette med dette når de ble konfrontert med hvor tvilsomme fordelene var for pasientene, og frimodige kvinner som ikke var villige til å få utført slike deformerende inngrep.

På midten av 1950-tallet gikk den amerikanske kirurgen George Crile ut offentlig og luftet sin bekymring rundt "mer er bedre"-tankegangen. Han trodde han ikke kunne bruke noen annen taktikk for å få legene til å tenke kritisk, og appellerte derfor til dem i en artikkel i det populære tidsskriftet *Life*.¹ Det var å trykke på de rette knappene; diskusjonen blant legestanden hadde nå nådd offentligheten i stedet for at den holdt seg innenfor den akademiske sirkel. En annen amerikansk kirurg, Bernhard Fisher, arbeidet med andre kolleger innen forskjellige spesialiteter og utformet en rekke omhyggelige eksperimenter for å studere kreftens biologi. Resultatene indikerte at kreftceller faktisk lot seg transportere vidt omkring gjennom blodomløpet, selv før primærsvulsten var blitt oppdaget. Det var derfor lite poeng med radikale inngrep hvis kreften allerede fantes andre steder i kroppen.

Mens Crile brukte sitt kliniske skjønn til å fremme og ta i bruk mindre radikale og mer lokale behandlingsmåter, samarbeidet Fisher og en stadig større gruppe av forskere på en mer strukturert og omhyggelig måte. De forsøkte å bevise eller motbevise nytten av radikale inngrep ved hjelp av den mest kjente og objektive (rettferdige) metoden - randomiserte studier (se kapittel 6). De resonerte som så at ved å gjennomføre slike studier ville det medisinske miljøet og allmennheten bli overbevist, enten på den ene eller den andre måten.

Testing Treatments – Hva virker?

Den frittalende Fisher erklærte også i 1971 at kirurger hadde et etisk og moralsk ansvar for å teste ut sine teorier ved å gjennomføre denne typen studier. Og oppfølgingen av Fishers undersøkelser 20 år etterpå viste ut fra utfallsmålet risiko for tidlig død at det ikke fantes noen fordeler med å gjennomføre radikal mastektomi, sammenliknet med brystbevarende kirurgi etterfulgt av strålebehandling.²

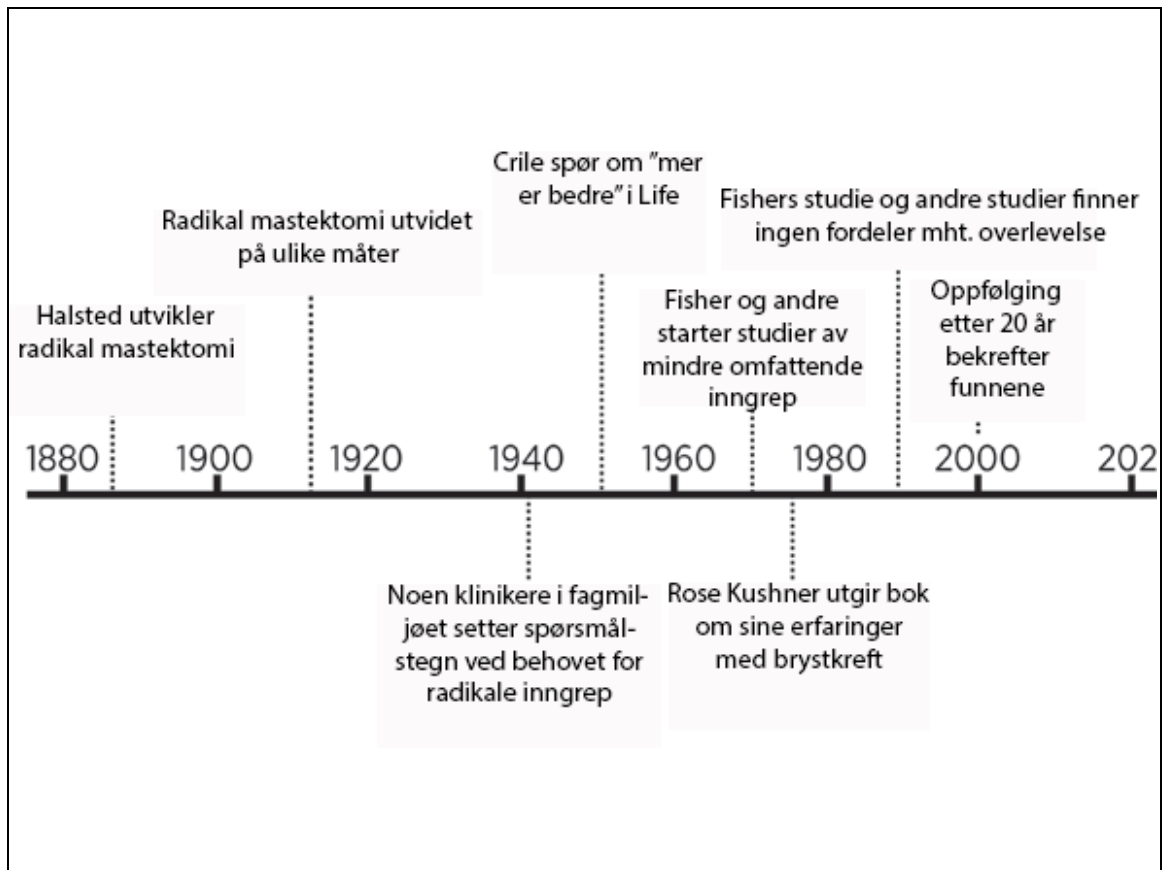
Randomisert utvalg - en forenklet beskrivelse

”Randomisering vil si å redusere forutinntatthet og sørge for at pasientene i hver behandlingsgruppe er mest mulig like med hensyn til alle kjente og ukjente faktorer. Dette vil sikre at eventuelle ulikheter i utfallet mellom gruppene bunner i forskjeller i behandlingseffekten, og ikke i forskjeller mellom pasientene som får de ulike behandlingene.

Randomisering eliminerer muligheten for at en kliniker bevisst eller ubevisst gir en behandling til en bestemt type pasient og den andre behandlingen til en annen type, eller at en type pasient velger én behandling mens en annen type velger den andre.”

Harrison J. Presentation to Consumer’s Advisory Group for Clinical Trials, 1995.

Testing Treatments – Hva virker?



"Mer er bedre"-tankegangen utfordres innen brystkreftkirurgi.

Randomiserte kontrollerte studier (se kapittel 6) ble også utført av forskere i andre land som sammenliknet brystbevarende kirurgi med radikal mastektomi, for eksempel Hedley Atkins og kolleger i Storbritannia tidlig på 1960-tallet og senere Veronesi og kolleger i Italia. Hovedinntrykket bekreftet Fishers resultater: at det ikke fantes dokumentasjon på at radikal mastektomi forlenget livet, selv ikke ved oppfølging etter 20 år.³ Andre randomiserte og kontrollerte studier, både i Sverige, Italia, Storbritannia og USA, ble gjort for å sammenlikne en rekke andre former for behandling; for eksempel strålebehandling etter kirurgi sammenliknet med bare kirurgi, og kortvarig kjemoterapi sammenliknet med langvarig kjemoterapi.

Stort sett underbygde resultatene av disse tidlige studiene og av detaljerte laboratorieundersøkelser teorien om at brystkreft faktisk er en systemisk sykdom, der kreftceller spres gjennom blodomløpet før man oppdager klumpen i brystet.⁴ Verden over ble flere og flere leger overbevist av den stadig økende dokumentasjonen som viste at radikal kirurgi var mer til skade enn til gagn. I de siste tiårene av det 20. århundret begynte også holdningene å endre seg hos pasienter og i samfunnet. Arbeidet blant pasientaktivister

Testing Treatments – Hva virker?

som Rose Kushner (se kapittel 11) i USA og andre steder brøytet vei. Informerte pasientgrupper kom sammen fra hele verden for å utfordre "mer er bedre"-tankegangen og ovenfra-og-ned-holdningen innen medisinske kretser som gjerne fulgte med.

Den omfattende aktiviteten til pasienter og fagfolk utfordret fortidens overdrevne kirurgi praksis nesten over alt. Utrolig nok blir det ennå rapportert om unødvendig og deformerende brystkirurgi; i 2003 ble for eksempel 150 radikale brystoperasjoner utført i Japan.⁵

I 1985 hadde de mange brystkreftstudiene om alle aspekter ved behandlingen gjort det svært vanskelig å holde seg tilstrekkelig oppdatert om resultatene. For å gjøre noe med dette sammenfattet Richard Peto og hans kolleger i Oxford alle funnene i en serie systematiske oversikter (se kapittel 8) over all informasjon om de kvinnene som hadde deltatt i de mange undersøkelsene.⁶ Systematiske oversikter over brystkreftbehandlinger blir nå oppdatert og publisert jevnlig.^{7,8}

Benmargstransplantasjon

Selv om deformerende kirurgi ble avskaffet, forsvant ikke tankegangen om at "mer er bedre" - langt derifra. I løpet av de par siste tiårene av det 20. århundre har det kommet en ny behandlingsmetode som omfatter høye doser kjemoterapi, etterfulgt av benmargstransplantasjon eller "stamcellestøtte". En rapport i *New York Times* i 1999 oppsummerte bakgrunnen for dette:

"Leger fjerner noe av benmargen eller røde blodceller fra pasienten og gir henne enorme doser giftige preparater for å ødelegge benmargen i kroppen. Håpet er at de høye dosene også tar knekken på kreften, og at den uthentede benmargen, når den tilbakeføres til kroppen, gjenoppbygges såpass raskt at pasienten ikke dør av en infeksjon. En variant av denne fremgangsmåten med benmargsdonasjoner var for lengst blitt etablert som en effektiv metode for blodkreft, men det var fordi kreften satt i marga som ble erstattet. Bruken av denne behandlingen mot brystkreft hadde en helt annen og udokumentert begrunnelse."⁹

Særlig i USA presset tusenvis av desperate kvinner på for å få denne svært ubehagelige behandlingen av leger og sykehus, selv om så mange som fem av 100 pasienter

Testing Treatments – Hva virker?

døde etter behandlingen. Mange tusen dollar ble brukt, også en del fra pasientenes egen lomme. Til slutt fikk enkelte pasienter tilbake summen de hadde betalt fra sine forsikringsselskap som ga etter for kravet, selv om det ikke fantes belegg for at behandlingen var virksom. Mange sykehus og klinikker tjente gode penger på denne virksomheten. I 1998 tjente en helsevirksomhet 128 millioner dollar, først og fremst fra sine kreftsentre som tilbød benmargstransplantasjoner. For amerikanske leger var det en lukrativ kilde til inntekter og prestisje, og det ga rikelig anledning til å produsere publikasjoner. Pågående krav fra pasientene fyrte opp under dette markedet. Det var hard konkurranse mellom amerikanske sykehus for å tilby behandlingen, og de annonserte tilbudspriser. Disse tvilsomme programmene var blitt en melkeku for virksomheter som behandlet kreftpasienter.

Ubegrenset tilgang til slike udokumenterte behandlinger hadde en annen alvorlig ulempe: Det ble ikke igjen nok pasienter til å delta i studiene som sammenliknet disse behandlingene med vanlige behandlinger. Dermed tok det mye lenger tid enn beregnet å få pålitelige svar.

Til tross for problemet med å skaffe til veie objektiv dokumentasjon under et slikt press, ble det gjennomført noen studier, og andre ble gransket kritisk. En systematisk oversikt i 2004 over akkumulerte resultater av tradisjonell kjemoterapi, sammenliknet med kjemoterapi i høye doser etterfulgt av benmargstransplantasjon, for pasienter med brystkreft, fant ikke overbevisende nytteeffekter.^{10,11}

Kampen for objektiv dokumentasjon

Forskere regnet med at det ville ta omtrent tre år å få ca. 1000 påmeldte kvinner til de to studiene. I stedet tok det sju år ... Det er ikke så overraskende ... Pasienter i kliniske forsøk må undertegne en samtykkeerklæring som beskriver deres dårlige prognose og fastslår at det ikke finnes dokumentasjon på at benmargstransplantasjoner er bedre enn vanlig behandling. For å bli med i en studie må du ta innover deg denne virkelighetsbeskrivelsen, som aldri er lett. Men hvis pasienten får en benmargstransplantasjon utenom et forsøk med en kontrollgruppe av pasienter, dvs som del av en randomisert studie, vil kanskje entusiastiske leger fortelle henne at en transplantasjon kan redde livet hennes. Selv om pasienter har rett til å få vite sannheten, vil de naturlig nok ikke gå til leger som tar bort håpet.

Omarbeidet fra Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind.

New York Times Special Report, 2. oktober 1999.

Tør å tenke på å gjøre mindre

Mer er altså ikke alltid bedre, og dette er et viktig budskap. Hos kvinner med metastatisk brystkreft (spredning) er det i dag betydelig entusiasme for behandlinger som Herceptin (se over og kapittel 1). Samtidig gir Herceptin disse pasientene bare en liten sjanse til å forlenge livet, enkelte ganger kun målt i dager eller uker på bekostning av alvorlige bivirkninger, eller noen ganger med døden som følge av selve behandlingen.^{12,13} En slik tendens til overbehandling er også tydelig i den andre enden av brystkreftskalaen. Kvinner med forstadiet til kreft har fått for mye og ofte unødvendig behandling. Det gjelder for eksempel ductal carcinoma in situ (DCIS), som blir oppdaget under mammografiscreening (se kapittel 4). Men DCIS vil kanskje aldri komme til å gi kvinnen problemer i hennes levetid hvis den ikke blir behandlet. Samtidig blir det oftere stilt spørsmålstegn ved behovet for rutinemessig fjerning av lymfeknuter i armhulen, noe som gir risiko for ubehagelige senskader i armen

Testing Treatments – Hva virker?

som lymfødem (se kapittel 5), siden slik tilleggsbehandling ikke ser ut til å bedre overlevelsesprosenten sammenliknet med behandlingsregimer uten fjerning.¹⁴

Hovedpunkt

- Mer intensiv behandling er ikke nødvendigvis nyttig, og kan enkelte ganger være mer til skade enn til gagn.

4 Tidligere er ikke nødvendigvis bedre

I de første tre kapitlene har vi vist hvordan behandlinger som ikke er tilstrekkelig dokumentert, kan forårsake alvorlig skade. Nå vil vi rette oppmerksomheten mot screeningundersøkelser (masseundersøkelser) av tilsynelatende friske mennesker for å finne tidlige tegn på sykdom. Det høres jo fornuftig ut; det må jo være den beste måten å unngå alvorlige konsekvenser av sykdom på og at man holder seg frisk? Selv om screeningundersøkelser er nyttig for flere tilstander, kan de også ha skadelige effekter.

I dette kapitlet skal vi ta for oss forskjellige sykdomseksempler for å vise hvorfor en tidlig diagnose kan være nyttig, men ikke alltid; hvorfor mange screeningtyper har ingen eller uklart nytteeffekt, og hvordan fordelene med screeningundersøkelser ofte blir overdrevet, mens skadene blir underdrevet eller oversett.

Fra person til pasient

En screeningundersøkelse fører uunngåelig til at enkelte personer som tester "positivt", gjøres til pasienter - en forandring man ikke skal ta for lett på. "Hvis en pasient ber en lege om hjelp, gjør legen så godt han eller hun kan. Legen er ikke ansvarlig for at det er mangelfull kunnskap om et område. Men hvis legen tar initiativ til en screeningundersøkelse, er situasjonen en helt annen. Etter vår oppfatning bør legen ha klar dokumentasjon på at screeningundersøkelsen kan endre det naturlige forløpet av sykdommen i en betydelig andel av dem som blir undersøkt."

*Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures.
British Medical Bulletin 1971;27:38.*

Testing Treatments – Hva virker?

Å gjennomføre en screeningundersøkelse av friske personer er ikke en lettvinnt løsning; det finnes alltid vesentlige ulemper som bør gjøre at vi er på vakt. Screening er et medisinsk tiltak. Ikke bare det, men å tilby screening er i seg selv et tiltak. Også de som velger å avslå tilbudet om screening, sitter igjen med en gnagende tvil om de har tatt den "riktige" beslutningen - det ligger i den menneskelige natur. Å *ikke* få tilbud om screening i utgangspunktet, er en helt annen sak.

I beste fall burde screeningundersøkelser bare bli tilbudt friske personer som trenger å bli beroliget eller få behandling dersom det er klar dokumentasjon på at: (a) det vil være mer nyttig enn skadelig, og til en overkommelig pris; og (b) den inngår i et veldrevet program av høy kvalitet (se under).¹

Screening er mye mer enn en "engangsgreie". Personer som blir invitert til en screeningundersøkelse, trenger tilstrekkelig objektiv og relevant informasjon slik at de selv kan vurdere om de ønsker å takke ja til tilbudet eller ikke; det vil si at de trenger å vite hva de utsetter seg selv for (se under).²

Dette er én måte å definere screening på:

Screening = en undersøkelse pluss et effektivt administrativt verktøy

Lærdom etter nevroblastom-screening

Erfaringene fra screeningundersøkelser utført for å avdekke nevroblastom, en sjelden kreftsykdom som stort sett rammer små barn, er opplysende på flere måter. Denne svulsten påvirker nerveceller i forskjellige deler av kroppen. Overlevelsesprosenten for barn som er rammet, avhenger av flere faktorer: Hvor mye svulsten har spredt seg når den blir påvist og alderen på barnet. Den generelle overlevelsesprosenten etter fem år for barn som er mellom ett og fire år når de får diagnosen, er rundt 55%.³ Et underlig fenomen når det gjelder nevroblastom, er at den er en av få krefttyper som noen ganger forsvinner fullstendig uten behandling - et fenomen som kalles spontan tilbakegang.⁴

Nevroblastom har vært et fristende område for screeningundersøkelser av fire grunner: (1) Barn som får diagnosen før de er ett år gamle, har bedre utsikter enn de som får diagnosen senere; (2) barn med langt fremskredet sykdom klarer seg mye dårligere enn dem som er i et tidlig stadium; (3) det er en enkel og billig screeningundersøkelse som kan gjøres

Testing Treatments – Hva virker?

ved å måle stoffer i urin fra våte bleier; og (4) undersøkelsen avdekker ni av ti tilfeller av nevroblastom hos barn.⁵

Slike masseundersøkelser av småbarn ved seksmåneders alder ble først igangsatt i Japan i 1985 uten at det fantes noe objektiv dokumentasjon fra kliniske studier. I løpet av de første tre årene med nasjonal screening, ble over 337 småbarn diagnostisert, hvorav 97 % var i live i 1990 etter å ha fått behandling. Men 20 år senere fantes det ingen dokumentasjon på at nevroblastom-screeningen hadde redusert antallet barn som hadde dødd av denne krefttypen. Hvordan kunne det ha seg?

Da man gjennomgikk dokumentasjonen som hadde vært brukt som grunnlag for undersøkelsen i Japan og markedsføringen av den, viste det seg at den hadde alvorlige mangler med en åpenbar forklaring. Den imponerende overlevelsesprosenten på 97 % illustrerer virkningen av det som teknisk sett kalles "length-time bias" noe som betyr at masseundersøkelser fungerer best når det gjelder å finne tilstander som utvikles langsomt (i dette tilfellet saktevoksende svulster). Motsatt er det mindre sannsynlig at hurtigvoksende svulster oppdages gjennom screening, mens de i stedet vil gi kliniske symptomer hos barnet som for eksempel en oppsvulming i buken som raskt vil gjøre legen oppmerksom. Slike hurtigvoksende svulster er potensielt mye mer alvorlige enn de som vokser langsomt. Den sistnevnte typen av nevroblastom har vanligvis et godt utfall, blant annet gjennom spontan tilbakegang (se over).⁶

Det betyr at de 337 tilfellene som ble diagnostisert gjennom screening, sannsynligvis ville fått et godt utfall uansett og dermed ikke ville ha omfattet småbarn med de mest negative utsiktene. Og selvfølgelig ville masseundersøkelsen ha plukket opp noen nevroblastomer som ville ha forsvunnet på naturlig vis. Uten screening ville ingen ha visst at disse svulstene fantes: Gjennom screeningen ble de berørte barna gjort til pasienter på grunn av denne overdiagnostiseringen. De ble så utsatt for unødvendig fare gjennom en behandling de ikke hadde behov for.

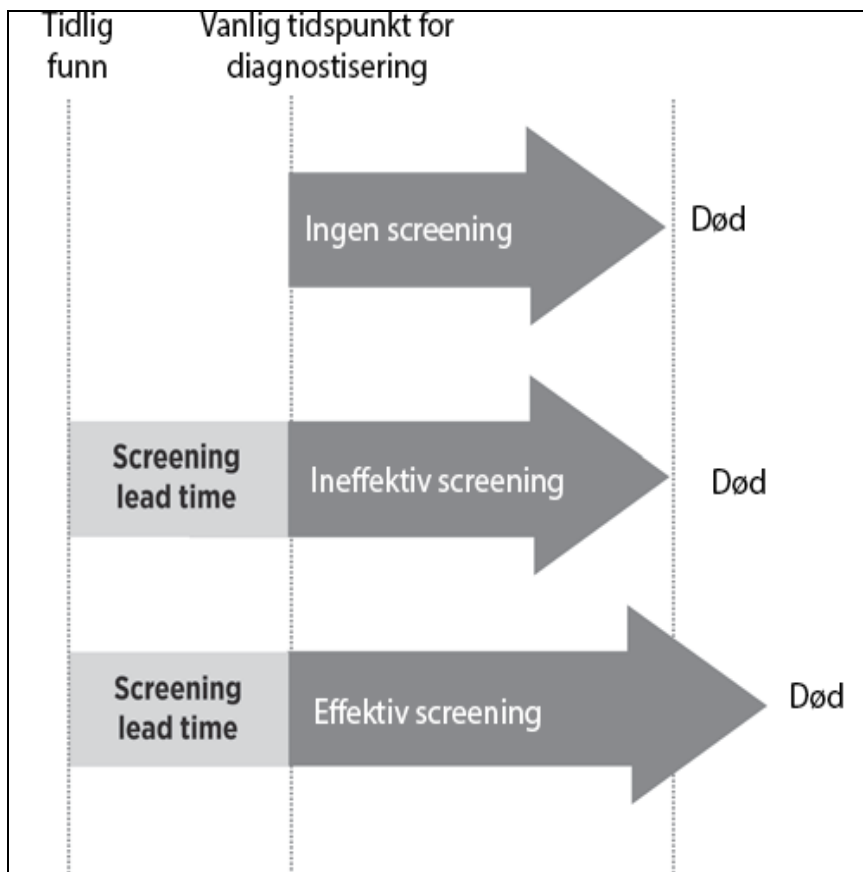
I tillegg var de oppmuntrende resultatene fra små studier som fremskyndet den nasjonale screeningundersøkelsen i Japan, først og fremst blitt analysert ved å se på overlevelseslengden fra diagnostiseringsdatoen, ikke fra fødselsdatoen. Dette er viktig fordi det å diagnostisere en sykdom tidlig, ikke automatisk gjør at pasientene lever lengre, de lever bare lengre med merkelappen "syk". For å si det på en annen måte: Overlevelsen syntes å være lengre fordi "sykdomsklokken" ble satt i gang tidligere. Dette er et eksempel

Testing Treatments – Hva virker?

på en annen slags systematisk feil i studier som kalles "lead-time bias", noe som kan unngås ved å analysere resultatene etter fødselsdato i stedet for etter påvisningsdato.

Som kontrast til dette: Da det forelå objektiv dokumentasjon etter kliniske forsøk i Canada og Tyskland som omfattet rundt tre millioner barn totalt sett, kunne ikke forskerne finne noen positive virkninger av screeningundersøkelsen, men det var åpenbare skadelige effekter.⁷ De dreide seg om grunnløse kirurgiske inngrep og kjemoterapi som begge har alvorlige uønskede bivirkninger. I lys av denne dokumentasjonen ble screeningundersøkelser for denne krefttypen stoppet for småbarn i 2004.

I mellomtiden ble småbarn i New South Wales i Australia stort sett forskånet for neuroblastom-screening, som var blitt planlagt på 1980-tallet etter de lovende japanske studiene.



Lengre levetid med merkelappen "syk".

Ikke anta at tidlige funn er bryet verdt

Screeningundersøkelser for å finne neuroblastom illustrerer hvor lett man kan la seg lokke til å tro at screening er verdifullt fordi sykdommen oppdages tidlig ... De to studiene viser hvordan neuroblastom-screeningen ikke bare var nytteløs, men også førte til "overdiagnostisering" fordi svulster ble funnet som ellers ville ha gått tilbake av seg selv. Det fremgikk av begge studiene at barn som ble masseundersøkt, fikk alvorlige komplikasjoner på grunn av behandlingen ... Vi håper at denne lærdommen tas til følge når man vurderer å sette i gang med andre screeningprogrammer for eksempel for å oppdage prostatakreft."

Morris JK. Screening for neuroblastoma in children.
Journal of Medical Screening, 20002;9:56.

Men de japanske resultatene (nevnt ovenfor) påviste lengre overlevelse fra påvisningsdatoen for de barna som ble undersøkt; overlevelse fra fødselsdatoen var ennå ikke analysert. En australsk spesialist steppet derfor inn og analyserte de japanske resultatene på nytt med utgangspunkt i fødselsdatoen. Denne analysen viste ingen forskjell i overlevelsesprosenten mellom småbarn som var blitt undersøkt, og de som ikke var det. Dette gjorde at myndighetene i New South Wales bestemte seg for å avlyse screeningprogrammet, og de sparte derfor småbarna for unødige ulemper og helsevesenet for unødige utgifter.

Å veie fordelene opp mot ulempene

Det finnes mange eksempler på nyttige screeningundersøkelser. Kanskje den vanligste som blir brukt for voksne, er å sjekke risikofaktorer for hjertesykdom og hjerneslag rutinemessig i primærhelsetjenesten. Det er godt dokumentert at høyt blodtrykk, høyt kolesterolnivå og røyking medfører en risiko for å få disse sykdommene, og at man kan forhindre hjerteinfarkt og hjerneslag ved å kartlegge, gi råd og behandle mennesker med slike risikofaktorer.

Screeningundersøkelse for fenylketonuri: åpenbart nyttig

Nyfødte blir rutinemessig undersøkt for en arvelig sykdom som heter fenylketonuri (PKU) eller Føllings sykdom. Babyer med PKU er ikke i stand til å bryte ned fenylalanin, som er et stoff som finnes i vanlige matvarer som melk, kjøtt, fisk og egg. Hvis sykdommen ikke behandles, vil fenylalanin hoppe seg opp i blodet og føre til alvorlig og uopprettelig hjerneskade. PKU-undersøkelsen innebærer å ta noen dråper blod fra barnets hæl, som så blir analysert i et laboratorium. Hvis denne "hælsticketesten" er positiv og diagnosen blir bekreftet av videre undersøkelser, får babyene en spesiell diett for at de skal utvikle seg normalt.

Screeningundersøkelse for abdominalt aortaaneurisme: vurdering viktig

På den andre enden av aldersskalaen kan screeningundersøkelse for abdominalt aortaaneurisme også være nyttig. Aorta er hovedpulsåren i kroppen og går fra hjertet gjennom brystet og magen. Hos enkelte personer svekkes veggen i hovedpulsåren i magen når de blir eldre, og blodåren begynner å utvide seg – dette er et aneurisme, en tilstand som sjelden gir symptomer, og som er mest vanlig hos menn fra 65 år og oppover. Store aneurismer kan til slutt sprekke og lekke uten forvarsel, noe som ofte har et dødelig utfall.⁸

Dokumentasjon på hyppighet av aneurismer hos eldre menn kan brukes som grunnlag for å sette i gang et screeningprogram. I Storbritannia får for eksempel menn (ikke kvinner) tilbud om en ultralydundersøkelse når de blir 65 år. Ultralyd kan påvise store aneurismer slik at disse mennene kan få oppfølging og behandling hos spesialist. Behandlingen er vanligvis operasjon. Menn med mindre aneurismer blir fulgt opp over tid med gjentatte ultralydundersøkelser, mens de som ikke har utvidet hovedpulsåre, ikke vil trenge flere undersøkelser. Kvaliteten på screeningundersøkelsen og det kirurgiske inngrepet er helt avgjørende. Aneurismekirurgi er en stor operasjon, og dersom komplikasjonsprosenten er høy, er det flere menn som blir utsatt for fare enn som får hjelp av dette.

Testing Treatments – Hva virker?

Mammografiscreening: godt etablert, men omstridt

Siden mammografiundersøkelser for å oppdage brystkreft er vel etablert i mange land, skulle man tro at undersøkelsen baserer seg på veldokumenterte positive resultater som oppveier ulempene. En amerikansk ekspert på helsetjenester uttalte i 2010: "Ingen screeningundersøkelse er blitt testet mer grundig enn denne. I løpet av de siste 50 år har mer enn 600 000 kvinner deltatt i 10 randomiserte studier, og hver enkelt er blitt fulgt opp i ca. 10 år." Men han fortsatte med å si: "Når vi tar i betraktning denne store forskningsinnsatsen, er det ironisk at mammografiscreening fortsetter å være en av de mest omstridte metodene innen det medisinske fagmiljøet."⁹

Hvorfor er mammografiscreening så omstridt? En viktig grunn er at de som tilbyr screeningundersøkelser i tillegg til andre pasientgrupper, har "solgt inn" dette til kvinner som en fornuftig ting å gjøre. Informasjonen som blir gitt til kvinner som får invitasjon til brystundersøkelse, understreker fordelene, men sier lite om ulempene, begrensningene og konsekvensene.¹⁰ Likevel fører ikke mammografiscreening bare til tidlig diagnostisering, men også (i likhet med prostatakreft – se under) til kreftdiagnoser som ellers aldri hadde kommet opp i dagen i løpet av pasientens levetid. Den fører også uunngåelig med seg falske positive resultater.

Den mest pålitelige dokumentasjonen kommer fra en systematisk gjennomgang av resultatene av kliniske undersøkelser der kvinner er tilfeldig plukket ut til å få screeningundersøkelse. Resultatene er interessante. De viser at dersom 2000 kvinner får mammografi regelmessig i ti år, er det én av dem som får nytte av det, da hun vil unngå å dø av brystkreft. Men samtidig vil ti friske kvinner som en konsekvens av undersøkelsen bli "kreftpasienter" og få unødvendig behandling. Mammografiscreening for disse kvinnene har faktisk avdekket lesjoner (sykelige forandringer) som vokser så sakte (eller ikke i det hele tatt) at de aldri ville ha utviklet seg til reell kreft. De friske kvinnene vil få fjernet enten en del av et bryst eller til og med hele brystet, og de vil ofte få strålebehandling og enkelte ganger kjemoterapi.¹¹

Dessuten vil 200 av 2000 kvinner som har gjennomgått mammografiscreening, oppleve falsk alarm, og den psykiske belastningen inntil kvinnen vet om det er kreft, og også etterpå, kan være tøff. Mammografiscreening blir gjerne anbefalt sammen med at kvinner får råd om selv å undersøke brystet og å være oppmerksom, til tross for at begge disse metodene har vist seg å være mer til skade enn til gagn.¹²

Testing Treatments – Hva virker?

En britisk ekspert på helsetjenester har sagt at mammografi gir svært små muligheter for gevinst hos den enkelte. Han bemerket det på følgende måte: "Dette er ikke allment kjent, noe som delvis skyldes forvirringen hos dem som administrerer mammografitjenestene, og som antar at det er nødvendig å understreke det positive for å sørge for rimelig samsvar [med screeningundersøkelsen]." Da han gjennomgikk tilgjengelig dokumentasjon i 2010, sa han: "Mammografiscreening redder liv, mest effektivt hos eldre kvinner, men det har også enkelte ulemper". Ulempene han refererer til, er overdiagnostisering og falske positive resultater. Ganske kritisk kommenterte han også at det gjenstår å få en fullstendig og uhildet gjennomgang av alle individuelle resultater av nyere screeningundersøkelser.¹³ I påvente av en slik objektiv gjennomgang fortsetter man å tilby kvinner mammografiscreening. Et minstekrav burde være at de får tilstrekkelig balansert informasjon slik at de blir i stand til å bestemme seg (sammen med familien og legen sin hvis de ønsker det) for å ta mammografi eller ikke.

Prostatakreftscreening: sikre ulemper og usikker nytte

Prostatakreft er den nest vanligste kreftformen hos menn på verdensbasis,¹⁴ og faller grovt sett i to kategorier. Noen menn har en aggressiv variant av sykdommen. Disse farlige variantene sprer seg raskt, og dødelighetsprosenten er høy. Men mange menn har svulster som utvikler seg sakte, og som ikke vil medføre noen fare for helsen i løpet av mannens levetid. Ideelt sett burde en screeningundersøkelse avdekke de alvorlige kreftformene – med håp om at de lar seg behandle – og ikke de som vokser sakte. Grunnen er at det å behandle enhver form for prostatakreft, medfører plagsomme bivirkninger som inkontinens og impotens – en høy pris å betale hvis kreften ikke ville ha skapt problemer i utgangspunktet.¹⁵

Blodprøver av et stoff som kalles prostataspesifikt antigen (PSA), viser stigning hos de fleste menn som har prostatakreft. Det er imidlertid ingen klar grense mellom menn som har kreft, og menn som ikke har det,¹⁶ og så mange som én av fem med kreft av klinisk betydning har normale PSA-verdier. Og til tross for navnet er PSA alt annet enn "spesifikt" – for eksempel kan prostatasvulster uten kreft, infeksjoner og også enkelte smertestillende medikamenter du får kjøpt over disk, få PSA-verdiene til å stige. Av denne grunn har PSA-screening sine klare begrensninger.

Overdiagnostisering av prostatakraft

"Prostatakraft er kalt eksemplet *par excellence* på overdiagnostisering. Det betyr *ikke* at det ikke finnes menn som unngår en for tidlig død av prostatakraft ved å få diagnosen tidlig. Men ... vi har få muligheter til å vite på forhånd *hvem* som vil ha nytte av en screeningundersøkelse, og hvem som vil få unødvendig behandling, ofte med alvorlige negative konsekvenser for livskvaliteten. Det grunnleggende problemet er at når vi tester for prostatakraft, så finner vi mange flere tilfeller enn tidligere, og selv om det høres merkelig ut, ville mange av disse krefttilfellene ikke blitt livstruende. I tidligere tider ville disse mennene ikke visst at de hadde prostatakraft; de ville til slutt dødd av noe annet, *med* kreften i stedet for *på grunn av* den. Ved å finne alle disse tilfellene av prostatakraft som utvikler seg sakte, gir vi menn denne diagnosen oftere enn noen gang før. Dermed kan vi bruke merkelappen 'overdiagnostisering'. Dette er det fundamentale dilemmaet for alle menn som vurderer å la seg teste."

Chapman S, Barrat A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: p25

Likevel har rutinemessige PSA-tester av friske menn blitt varmt anbefalt som screeningundersøkelse for prostatakraft, både av fagfolk, pasientgrupper og selskaper som selger tester, og testene er blitt svært utbredt i mange land. Pressgrupper for PSA-testing har spesielt gjort seg bemerket i USA, hvor det blir anslått at 30 millioner menn blir testet hvert år fordi man mener at det er fornuftig. Så hvor godt dokumentert er det at tidlig diagnostisering av prostatakraft gjennom PSA-tester gir et bedre utfall, og hvilke skadelige effekter er kjent når det gjelder denne testen?

Mannen som oppdaget PSA snakker ut

”Fordi testen er blitt så populær, har den ført til en offentlig helseskandale med enorme kostnader. Det er noe jeg vet mye om – det var nemlig jeg som oppdaget PSA i 1970 ...

Amerikanere bruker enorme beløp på å teste seg for prostatakraft. Den årlige regningen for PSA-undersøkelser er på minst 3 milliarder dollar, og mye av den blir betalt av Medicare og den amerikanske administrasjonen for krigsveteraner.

Prostatakraft får kanskje mye publisitet, men tenk på tallene: Risikoen for at amerikanske menn får diagnosen prostatakraft en gang i løpet av livet, er på 16 prosent, mens risikoen for å dø av sykdommen er på bare 3 prosent. Det er fordi de fleste tilfellene av prostatakraft utvikler seg sakte. Med andre ord: Menn som er så heldige å bli gamle, vil sannsynligvis dø med prostatakraft; ikke av den.

Likevel er testen knapt mer effektiv enn å slå krone og mynt. Som jeg har prøvd å si i mange år nå, så kan ikke PSA-tester avdekke prostatakraft, og enda viktigere, den kan ikke skjelne mellom de to typene – den som tar livet av deg, og den som ikke gjør det.”

Ablin R.J. The great prostate mistake. New York Times, 10. Mars 2010.

God og grundig dokumentasjon om fordelene og ulempene med PSA-tester begynner nå å bli tilgjengelig. I 2010 ble resultatene fra alle relevante forsøk gjennomgått systematisk. Evalueringen viste at selv om PSA-screening økte sannsynligheten for å bli diagnostisert med prostatakraft (som forventet), var det ikke dokumentert at den påvirket dødeligheten som skyldtes kreft, eller den generelle dødeligheten.¹⁷

Begynner man så å bevege seg bort fra PSA-screening? Richard Ablin, som oppdaget PSA, mener bestemt at man burde gjøre det, noe han har sagt i årevis. I 2010 skrev han: ”Jeg hadde aldri drømt om at min oppdagelse for førti år siden skulle føre til en slik profitstyrt folkehelsekatastrofe. Det medisinske fagmiljøet må innse realitetene og slutte å bruke PSA-screening på feilaktig måte. Det vil spare oss for milliarder av dollar og gjøre at menn slipper unødige og uheldige behandlinger”. I hvert fall bør alle menn få vite om undersøkelsens begrensninger og mulige negative konsekvenser før de lar seg teste. En gruppe eksperter har uttalt følgende: “[menn] burde få vite at testen ikke kan si om de har en livstruende

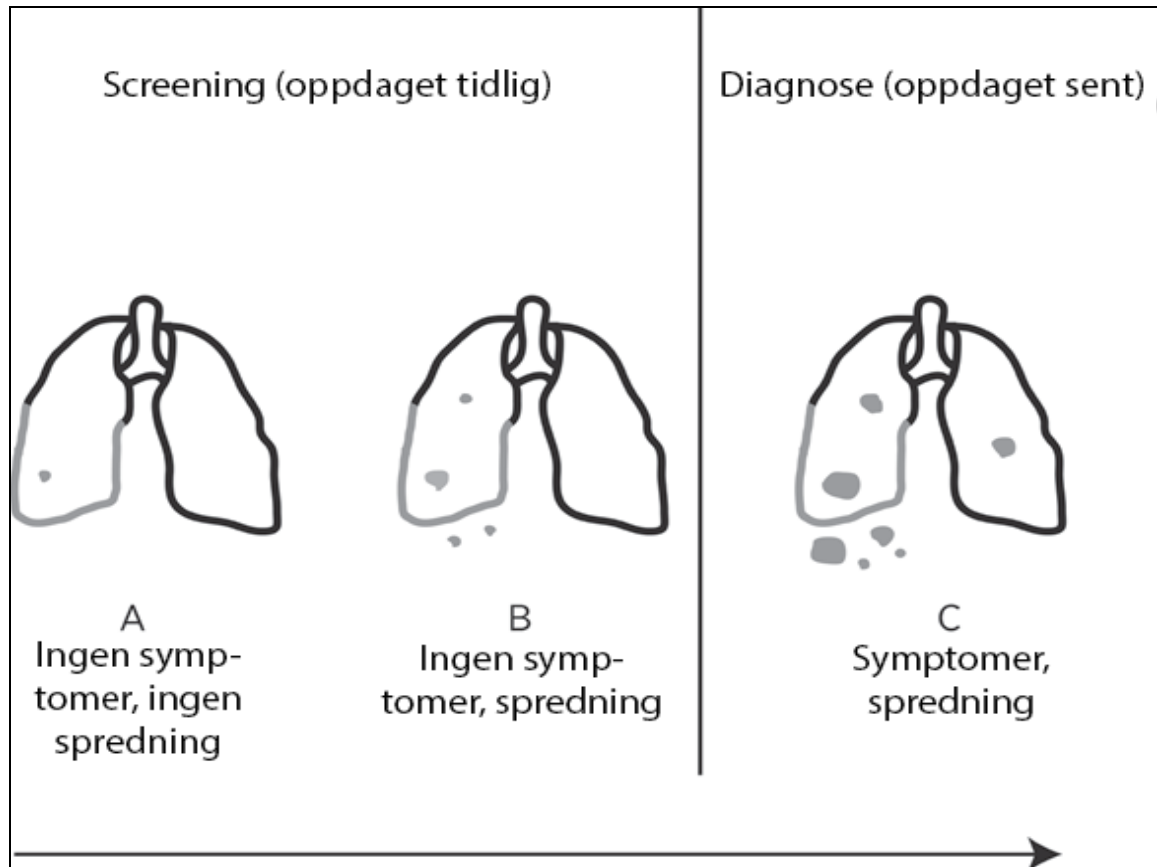
Testing Treatments – Hva virker?

kreftsykdom, men at den kan medføre en rekke tester og behandlinger som det hadde vært bedre om de hadde unnskluppet."¹⁸

Lungekreftscreening: tidlig, men ikke tidlig nok?

Screeningundersøkelser kan avdekke sykdommer tidligere, men ikke alltid tidlig nok til å ha noen betydning (se figur).

Enkelte kreftformer, for eksempel lungekreft, sprer seg i kroppen før pasienter har noen symptomer, og før noen undersøkelser kan påvise forekomst av kreft. Forsøk på å oppdage lungekreft ved bruk av røntgenstråler av brystkassen kan illustrere dette problemet (se stadium B i figur). I flere store studier av storrøykere på 1970-tallet ble det ikke dokumentert noen reduksjon i dødeligheten selv om kreften ble oppdaget tidligere. Lungekrefttilfellene som ble oppdaget på røntgenbildene, hadde allerede spredd seg utenfor lungene. Disse pasientene levde altså lenger med sin kreftdiagnose og ble behandlet tidligere, men det var ikke dokumentert at det gjorde noe fra eller til for deres forventede levetid.



Vekst og spredning av lungekreft hos storrøykere.

Å markedsføre screeningundersøkelser

"Å markedsføre en screeningundersøkelse kan være lett. Lokk bare frem frykten ved å overdrive risikoen! Tilby håp ved å overdrive fordelene av screening. Og ikke nevne ulempene. Det er spesielt lett når det gjelder kreft – det finnes ingen diagnose man er mer redd for. Og vi kjenner alle mantraet om at tidlig oppdagelse gir best beskyttelse. Setter du spørsmålsteget ved det, vil noen be deg undersøke hodet ditt.

Hvis du er kvinne og over 35 år, må du passe på å få mammografi. Med mindre du fremdeles ikke er overbevist om viktigheten av det. I så fall er det mer enn brystet ditt du bør undersøke. Gammel plakate fra den amerikanske kreftforeningen.

Markedsføring av screeningundersøkelser finnes overalt. Nyhetene rapporterer jevnlig om kjendiser som påstår at deres liv er blitt reddet på grunn av tidlig diagnostisering av kreft. Det er svært uvanlig å høre historier fra dem som er blitt skadet etter overdiagnostisering og behandling.

Ukeblader gjenforteller følelsesladete historier som vanligvis ikke er særlig representative, om kvinner med brystkreft og deres redsel for å dø og etterlate sine små barn.

Klinikker bruker screeningundersøkelser som forretningsstrategi og tilbyr gratis undersøkelser for å tiltrekke seg pasienter. Budskapet fra myndighetene – som slagordet fra den amerikanske kreftforeningen – taler for seg selv."

Woloshin S, Schwartz L.M. Numbers needed to decide.
Journal of the National Cancer Institute 2009;101:1163-65.

Ganske nylig har en stor randomisert kontrollert studie som involverte 53 000 nåværende og tidligere storrøykere, sammenliknet røntgen av lungene og brystkassen med en type computertomografi (CT) teknikk, såkalt spiral-CT av lunger og brystkasse. Begge gruppene gjennomgikk tre årlige screeningprosedyrer. Spiral-CT diagnostiserte lungekreft på et enda tidligere stadium enn røntgenbilder, og i en liten andel av pasientene var dette

Testing Treatments – Hva virker?

tilstrekkelig tidlig (stadium A i figuren) til at behandlingen var nyttig (346 dødsfall på grunn av lungekreft i spiral-CT-gruppen, sammenliknet med 425 dødsfall i røntgengruppen). Men dette fordelaktige utfallet var på bekostning av en stor andel personer som feilaktig fikk diagnosen lungekreft. Generelt sett var konklusjonen slik: Av 1000 storrøykere som hadde hatt tre årlige røntgenundersøkelser eller spiral CT-skanninger og åtte års oppfølging, var det tre færre som døde av lungekreft. Men likevel var det 13 som døde av lungekreft til tross for at kreften ble oppdaget tidlig, og 233 fikk et falskt positivt resultat som krevde ytterligere oppfølging.¹⁹

Gentesting: noen ganger nyttig, som oftest tvilsom

For ikke så veldig lenge siden ble "gentesting" stort sett forbeholdt sjeldne feil i ett enkelt gen, for eksempel muskelsykdommen Duchennes muskeldystrofi, som bryter ut i barneårene, og Huntingtons sykdom, en gradvis utviklende lidelse i nervesystemet som vanligvis slår ut i aldersgruppen 35–50 år. Gentester blir tatt for å diagnostisere slike tilstander, men kan også benyttes for å undersøke friske personer med en familiehistorikk som kan tyde på en større risiko enn gjennomsnittet for å utvikle sykdommen, og slik at de kan få veiledning i familieplanlegging.

De fleste sykdommer kan imidlertid ikke spores tilbake til ett defekt gen. Vanligvis er sykdommen avhengig av hvordan risikovarianter av flere gener påvirker hverandre, og hvordan disse genene spiller sammen med miljømessige faktorer. Sykdommen bryter først ut når det foreligger en "kritisk" kombinasjon av genetiske risikovarianter og miljømessige faktorer.¹

Til tross for at det for de fleste sykdommer er uhyre komplekst å finne forklaringen til dem i genavvik, skryter medier og de som er tilhengere av gentesting for alle, om hvor sikkert og enkelt det er å lage en genetisk profil. Alt du trenger å gjøre, er å sende en spyttprøve til et firma som driver med DNA-analyse. De tar seg betalt og sender analysen tilbake til deg. Men informasjonen du får, vil sannsynligvis ikke hjelpe verken deg eller legen din til å kunne analysere dine fremtidsutsikter når det gjelder sykdomsrisiko, og i hvert fall ikke kunne fortelle deg hva du burde gjøre med det, hvis det i det hele tatt er noe du kan gjøre. Denne "gjør-det-selv"-holdningen oppfyller helt klart ikke kriteriene for nyttige screeningundersøkelser (se under). Men resultatet kan godt skape bekymring og gjøre det vanskelig å bestemme seg, og kan også ha omfattende konsekvenser – for

Testing Treatments – Hva virker?

familiemedlemmer, for eksempel. En australsk journalist sa det slik: "For alle som er bekymret over snikmedikaliseringen av tilværelsen, er markedet for gentesting helt sikkert en av de siste skansene. Tilsynelatende harmløs teknologi bidrar til å gjøre friske mennesker til fryktsomme pasienter ved at deres identitet omdefineres av en rekke genetiske disposisjoner for sykdom og tidlig død".²⁰

Ikke spill poker om genene dine

"Å handle ut fra kjennskap til ett enkelt gen eller noen få genvarianter er som å satse alle pengene dine på én pokerhånd når du bare har sett ett kort. Du vet ikke hvilke kort du har fått utdelt gjennom genetiske faktorer, eller hvordan miljøet virker inn. I stedet for 5 kort finnes det over 20 000 gener og tusenvis av miljøfaktorer. Virkningen av ett gen kan oppheves takket være livsstil, familiehistorikk eller forekomsten av andre beskyttende gener. Mange av oss er bærere av defekte gener uten at de noen gang fører til sykdom."

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, p7. Tilgjengelig fra www.senseaboutscience.org

Formålet med screening og hvorfor dokumentasjon er viktig

De eksemplene vi allerede har gitt her, viser at før vi stuper ut i omfattende masseundersøkelser, er det nyttig å stoppe opp et øyeblikk for å vurdere hovedpoengene med screeningprogrammer og minne oss selv på hva de er ment å skulle oppnå. Personer som får tilbud om screeningundersøkelse, har ikke – eller har ikke registrert – noen symptomer eller tegn på den aktuelle sykdommen, og har ikke søkt medisinsk hjelp på grunn av den. Formålet med en masseundersøkelse av individer eller befolkningsgrupper er å redusere risiko for død eller dårlig helse i fremtiden. Personene får tilbud om en test som er ment å kartlegge hvem som vil kunne ha nytte av behandling.^{1, 21} Formålet med en screeningundersøkelse er ikke bare å kunne diagnostisere en sykdom på et tidligere stadium – det vil kanskje ikke hjelpe noen som helst, og det kan til og med være skadelig.

Hovedkriteriene for å kunne vurdere verdien av en screeningundersøkelse ble sammenfattet i en WHO-rapport i 1968.²² Kriteriene er blitt videreutviklet for å gjenspeile

Testing Treatments – Hva virker?

hvordan helsetjenester gjennomføres i dag. Personer som blir spurt om de vil være med i en screeningundersøkelse, trenger tilstrekkelig og balansert informasjon om den aktuelle testen – som innebærer eventuelle ulemper, konsekvenser og begrensninger, i tillegg til mulige fordeler – slik at de kan ta en informert beslutning. Hovedpunktene kan oppsummeres ved å slå fast at en screeningundersøkelse bare bør gjennomføres dersom:

- Sykdommen man vil avdekke, er viktig for allmennhelsen – for eksempel hvis den er alvorlig og/eller påvirker et stort antall mennesker
- Det er mulig å fastslå tidlige stadier av sykdommen
- Det finnes en effektiv og akseptabel behandling for tilstanden, slik at det er sannsynlig at screeningundersøkelsen har betydning for utfallet
- Det finnes en validert og pålitelig test for tilstanden som er akseptabel for dem som får tilbud om screeningundersøkelse
- Screeningprogrammet har høy kvalitet og er kostnadseffektivt i den sammenhengen den utføres i
- Informasjonen som er gitt, er objektiv, godt dokumentert og tydelig når det gjelder eventuelle ulemper (for eksempel overdiagnostisering som fører til overbehandling), i tillegg til mulige fordeler
- Invitasjonen til screeningundersøkelsen ikke er insisterende – det vil si at den må gi uttrykk for at det kan være fornuftig å takke nei
- Faren for fysiske og psykiske ulemper hos dem som får tilbud om screening, sannsynligvis er mindre enn sjansen til å oppnå fordeler
- Det er tilstrekkelig tilgang til tjenester for å diagnostisere og behandle unormale tilstander som screeningundersøkelsen avdekker

Screening-sirkuset

En nylig pensjonert professor i nevrologi hadde lenge interessert seg for hvordan man kan forhindre hjerneslag. I 2009 fikk han vite at noen naboer hadde fått en brosjyre med invitasjon til en screeningundersøkelse for å avdekke slagrisiko og andre komplikasjoner knyttet til hjerte-/karsykdommer. Brosjyren kom fra et selskap som utførte slike hjerte-/karundersøkelser. Firmaet annonserte at man kunne møte opp i en lokal kirke (og betale 152 pund eller ca. 1400 kr) for en rekke tester. Den pensjonerte professoren ble ganske nysgjerrig – ikke minst fordi noe av informasjonen i brosjyren var feil – og han bestemte seg for å gå selv.

”Først var det en undersøkelse for aortaaneurisme [utvidelse av hovedpulsåren som frakter blodet fra hjertet] med ultralyd. Testen ble utført av en kvinne som ikke ønsket å snakke om hvilke konsekvenser det ville ha å få påvist aneurisme. Deretter var det måling av blodtrykk i ankel og arm ’for problemer med blodomløpet’ ... etterfulgt av en ekstra bonus som ikke hadde med hjerte-/karsystemet å gjøre: osteoporose-undersøkelse av ankelen min. Så fulgte ... elektrokardiografi (EKG) for å finne ’problemer med de to øverste hjertekamrene’ ... Til slutt var det ultralydskanning av carotis [halspulsåren] for å avdekke ’avleiringer’. Når jeg spurte hva konsekvensene av dette ville være, sa de at det kunne dannes blodpropper som ville kunne forårsake hjerneslag. Når de ble presset til å fortelle meg hva slags behandling jeg ville kunne få, ga de meg en vag forklaring om blodfortynnende medisiner, men ingenting om operasjon før jeg spurte direkte om det også var en mulighet, og det var det jo. ’Kan det være risikofyllt?’ spurte jeg uskyldig. Svaret var at en eventuell risiko måtte kartlegges av min fastlege. Fantest det unormale funn, kunne jeg konsultere ham/henne for å få en fullstendig gjennomgang.

Alt dette ble gjennomført i et åpent lokale (bortsett fra aortaaneurisme-testen). Det så ikke ut til at det fantes leger der, og teamet var ikke særlig villig til å innlate seg på en diskusjon om implikasjonene av falske positive eller falske negative resultater, prognosen for eventuelle unormale tilstander eller ulemper og fordeler med noen av behandlingene.

Dette var bare en screeningundersøkelse, verken mer eller mindre, som ble gjort for å tjene penger. Resultatet ville lande i fanget på meg innen 21 arbeidsdager, og fastlegen min ville få jobben med å sortere ut de følelsesmessige og fysiske konsekvensene av en eventuell sykelig tilstand ... Det er ikke til å unngå at et slikt screening-sirkus virvler opp angst hos sårbare personer uten at man får diskutert saken, og uten at firmaet tar noe som helst ansvar for konsekvensene av de sykdommene de måtte finne.”

Warlow C. The new religion: screening at your parish church.
BMJ 2009;338:b1940

Testing Treatments – Hva virker?

Disse kriteriene understreker vårt budskap på begynnelsen av dette kapitlet, nemlig at enhver avgjørelse om å sette i gang en screeningundersøkelse må basere seg på grundig dokumentasjon, ikke bare om nytten, men også om de potensielle farene en slik undersøkelse medfører.

Er det noen som er normale?

Helkroppss CT-undersøkelser

Blant de testene som tilbys på private klinikker, er computertomografi-skanning (CT) for å se på hode, nakke, bryst, buk og bekken. Dette blir tilbudt befolkningen direkte, og blir vanligvis gjort uten å konsultere personens fastlege. Skanning av hele kroppen blir gjerne markedsført som en måte å få et forsprang på mulige sykdommer på, og med løfte om at et "normalt" resultat er beroligende. Men disse skanningene er ikke bare dyre; det er heller ikke dokumentert noen generell helsegevinst ved å gjennomføre testene på personer uten symptomer eller tegn på sykdom.

Dessuten blir man utsatt for betydelig stråling – omtrent 400 ganger mer enn en røntgenundersøkelse av brystkassen. Det er såpass mye at den britiske Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE) i 2007 frarådet sterkt slike "tjenester" som tilbyr CT-skanning av hele kroppen på ikke-symptomatiske individer.

I 2010 kunngjorde den britiske regjering at de ønsket å innføre strengere regler for bruk av slike helkroppsskanninger. Samtidig advarte det amerikanske FDA folk generelt om at CT-undersøkelser av denne typen ikke hadde noen dokumentert effekt for friske mennesker. De uttalte: "Mange mennesker er ikke klar over at en CT-skanning av hele kroppen ikke nødvendigvis gir dem den sjelefreden de søker, eller informasjon som gjør at de kan unngå et helseproblem. For eksempel behøver ikke et unormalt funn å være alvorlig, og et normalt funn kan være unøyaktig." ^{23,24,25}

Å finne balansen

Det er ikke enkelt å finne balansen mellom overambisiøs tråling etter sykdom og det å ikke kunne identifisere personer som kan ha nytte av at sykdom oppdages tidlig. Upopulære avgjørelser er uunngåelig. Helsevesenet må ha god økonomisk styring av sine ressurser

Testing Treatments – Hva virker?

dersom hele befolkningen skal dra nytte av dem. Et slikt grunnleggende prinsipp betyr i aller høyeste grad at screeningprogrammer ikke bare må basere seg på grundig dokumentasjon når de settes i gang, men også at de må evalueres for å finne ut om de er nyttige etter hvert som dokumentasjonen øker og omstendighetene endres. Man må tenke grundig igjennom om screeningprogrammer burde tilbys til store deler av befolkningen, eller være mer målrettet mot dem som er i risikozonen for sykdom.

Hovedpunkter

- Tidligere diagnose gir ikke nødvendigvis et bedre utfall; enkelte ganger gjør det situasjonen verre
- Screeningprogrammer burde bare igangsettes når man har solid dokumentasjon om effektene
- Å ikke sette i gang et screeningprogram kan være det beste alternativet
- Personer som får tilbud om screening, trenger å få avbalansert informasjon
- Fordelene med screening blir ofte overdrevet
- Ulempene med screening blir ofte nedtonet eller oversett
- God kommunikasjon om fordeler, ulemper og risiko ved screeningundersøkelse er helt nødvendig

5 Hvordan håndtere usikkerhet i forbindelse med medisinsk behandling

I dette kapitlet ser vi på usikkerhet ved påståtte behandlingseffekter; slik usikkerhet er nesten uunngåelig, om behandlingene er nye eller gamle. Det er trolig få som for eksempel vil sette spørsmålstegn ved bruk av oksygen for personer som har hatt hjerteinfarkt, men likevel er det ikke dokumentert at det hjelper, og det finnes noe dokumentasjon på at det kan være skadelig. Denne usikkerheten er ikke blitt tatt opp i sin fulle bredde,¹ og det er mange andre omstridte effekter av behandlinger.

Dramatiske effekter av behandling: sjeldne og lette å få øye på

Det er bare sjelden at dokumentasjonen er så entydig at det ikke er rom for tvil om en behandling virker eller ikke.² I slike tilfeller er behandlingseffekten ofte dramatisk og umiddelbar. Ta for eksempel forstyrrelser i hjerterytmen, kjent som hjerteflimmer, der muskelsammentrekninger i ventriklene (nedre kamre) i hjertet foregår helt ukoordinert. Dette er en medisinsk krisesituasjon – døden kan inntreffe på få minutter. Teknikken med å gi støt direkte på hjertet med elektrisk strøm fra en defibrillator festet på brystveggen, brukes for å gjenopprette normal hjerterytme. Lykkes man med dette, får det umiddelbar effekt.

Andre dramatiske effekter (se også kapittel 6, s. 69) omfatter drenering av puss for å redusere smertefulle verkebyller, blodoverføring ved sjokk på grunn av alvorlig blødning og tilføring av insulin (et hormon som produseres av bukspyttkjertelen) ved diabetes. Frem til 1920-årene hadde diabetespasienter et kortere liv med store lidelser mens de visnet hen på grunn av et ukontrollerbart blodsukkernivå. Veldig snart førte de første resultatene av testing på dyr til at pasienter fikk insulin, og det med umiddelbar suksess. Responsen på insulin var nesten mirakuløs på den tiden. Et annet eksempel fra samme tidsepoke er bruken av leverprodukter – som senere viste seg å være en kilde til vitamin B12– for pasienter med pernisiøs (livstruende) anemi. I det som den gang var en dødelig anemitype, faller antallet røde blodlegemer til et katastrofalt lavt nivå og gjør pasientene gustenbleke og svært svake.

Testing Treatments – Hva virker?

Når disse pasientene fikk leverekstrakt, kom de seg raskt, og vitamin B12 blir nå rutinemessig gitt ved pernisiøs anemi.

Det finnes andre eksempler fra begynnelsen av dette århundret som har liknende dramatiske resultater.

Laserbehandling av ”portvinsmerker”

Fødselsmerkene som går under navnet ”portvinsmerker”, forårsakes av permanent utvidede blodkar i huden. De opptrer vanligvis i ansiktet, er vedvarende og blir ofte mørkere etter som barnet blir eldre, og de kan være svært skjemmende. Et utall behandlinger er blitt forsøkt gjennom årene, blant annet frysing, kirurgi og stråling, men med liten effekt og mange bivirkninger. Da man begynte med laserbehandling, ga det imponerende resultater. Ofte kommer forbedringen etter én enkelt laserbehandling for de fleste typer lesjoner, og skaden fra laservarmen på omkringliggende hudvev er bare midlertidig.^{2,3}

Imatinib mot kronisk myelogen leukemi

Man har også sett imponerende resultater hos pasienter som har fått imatinib for kronisk myelogen leukemi.^{4,5}

Før imatinib ble kjent på slutten av 1990-tallet, responderte denne typen leukemi dårlig på vanlige behandlinger. Ved utprøving av legemidlet hos pasienter som ikke hadde respondert på vanlig behandling, ble prognosene for disse pasientene betraktelig forbedret. Imatinib stabiliserer sykdommen, ser ut til å ha vesentlig livsforlengende effekt sammenliknet med tiden før imatinib, og har stort sett milde bivirkninger. Medikamentet er nå førstevalget blant ulike behandlinger.

”Mother’s kiss”

Enkle løsninger kan også være virkningsfulle. Småbarn putter noen ganger små gjenstander – plastleker eller plastperler, for eksempel – inn i nesen. Men ofte har de problemer med å blåse for å få dem ut igjen. Teknikken med ”mother’s kiss” for å løsne på den plagsomme gjenstanden – som innebærer at forelderen lukker det frie neseboret og samtidig blåser inn i barnets munn – er uhyre enkelt, samtidig som det er svært effektivt.^{2,6}

Ny behandling for jordbærhemangiom

Behandlinger med dramatisk effekt blir gjerne oppdaget ved en tilfeldighet. Ta for eksempel hemangiom, som forekommer hos barn. I likhet med portvinsmerker skyldes denne tilstanden misdannede og umodne blodkar. I hemangiom former små blodkar et nøste. Hemangiomer påvirker som oftest huden, vanligvis hodet eller nakken, men de kan også opptre i kroppens organer, for eksempel leveren. Den hudlesjonen som ofte kalles jordbærhemangiom på grunn av sin sterkt røde farge og forhøyde preg, er vanligvis ikke synlig ved fødselen, men fremtrer gjerne i løpet av ca. første leveuke. Det har en tendens til å vokse raskt de første tre månedene før veksten så avtar. I de fleste tilfellene forsvinner det av seg selv innen barnet er fem år, og etterlater et svakt rosa merke eller litt løs hud.

Enkelte hemangiomer trenger behandling på grunn av lokaliseringen – for eksempel kan de dekke til et øye eller blokkere nesen, eller det kan være nødvendig med behandling av andre årsaker. Hemangiomer som har sår, kan bli infisert, eller det kan utvikles hjertesvikt hos pasienter med svært store lesjoner fordi hjertet må pumpe så mye blod gjennom blodkarene i nøstet.

Inntil nylig var steroider førstevalget som medisinsk behandling for problematiske hemangiomer. Men så i 2008 oppnådde noen leger dramatiske resultater med en annen type behandling som de tilfeldigvis kom over. De brukte steroider for å behandle en baby med et enormt hemangiom som nesten dekket hele ansiktet og høyre øye. På tross av denne behandlingen utviklet babyen likevel hjertesvikt. For å behandle hjertesvikten ga de babyen et vanlig medikament for denne tilstanden som kalles propranolol. Til deres forbløffelse begynte hemangiomet å bedre seg de neste 24 timene, og i løpet av en uke hadde svulsten skrumpet inn så mye at babyen kunne åpne et øyelokk. Etter seks måneders behandling hadde hemangiomet visnet bort. Det neste året fortsatte leger å bruke propranolol hos ca. 12 barn med tilsvarende vellykket resultat. De gode resultatene er blitt gjentatt av andre leger hos små grupper av barn, og propranolol blir nå undersøkt ytterligere hos et større antall.^{7,8}

Gradvise forbedringer skaper ikke overskrifter

”Vitenskapen i seg selv fungerer ikke som en nyhetssak: I sin natur tilhører den repportasjedelen, fordi den vanligvis ikke stormer frem ved hjelp av overraskende og epokegjørende gjennombrudd. Den beveger seg gradvis fremover ved hjelp av gryende temaer og teorier, understøttet av en bråte dokumentasjon fra en rekke ulike disipliner på mange forskjellige forklaringsnivåer. Likevel er mediene opphengt i ’nye og revolusjonerende gjennombrudd’.”

Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate, 2008, p219.

Moderne behandlingseffekter: vanlige og ikke så åpenbare

De fleste medisinske behandlinger gir ingen dramatiske effekter, og det er nødvendig med rettferdige studier for en god vurdering av dem. Noen ganger kan en behandling ha dramatisk effekt i enkelte sammenhenger, men ikke i andre.

Selv om vitamin B12 utvilsomt er effektivt mot pernisiøs anemi (se over), er det fortsatt uvisst om pasienter trenger behandling hvert kvartal eller oftere. Det spørsmålet kan bare bli besvart gjennom nøye kontrollerte tester som sammenlikner valgmulighetene. Og selv om nye kunstige hofter som ser ut til å være den beste behandlingen ved hoftebrudd, gir en dramatisk bedring med hensyn til smerter, er fordelene med de ulike typene av kunstige hofteledd atskillig mer uklare – noen slites ut raskere enn andre, for eksempel. Med laserbehandling av portvinsmerker (se over) er det også mye å lære fremdeles. Selv om denne behandlingen representerer "gullstandard", fortsetter forskere å finne ut av hvorfor enkelte lesjoner blir mørkere igjen etter flere år. De ser på effektene av forskjellige typer lasere, med mulig kobling til nedkjøling av huden.^{9,10}

Aspirin reduserer dødsrisikoen betraktelig for pasienter som får hjerteinfarkt, dersom de får det med en gang diagnosen stilles. Men dette gjelder for pasienter som har en underliggende hjerte-/karsykdom. Å ta aspirin for å forhindre hjerteinfarkt og hjerneslag hos friske kan ellers gjøre mer skade enn gagn. Fordelene – redusert risiko for hjerteinfarkt, slag

Testing Treatments – Hva virker?

og dødsfall grunnet hjerte-/karproblemer – må settes opp mot risikoen for blødninger, spesielt etter den type slag som er forårsaket av blødninger i hjernen, og risikoen for blødninger i magen. Hos pasienter som allerede har fått påvist hjerte-/karsykdom, vil fordelene i høy grad veie opp for risikoen. Men hos personer som ellers er friske, veier ikke fordelene ved aspirin klart opp for risikoen for blødninger (se kapittel 7).¹¹

Når leger er uenige

Det er stor uenighet om hvorvidt behandlinger virker for mange sykdommer og tilstander, eller om hvilken behandling som er best for den aktuelle pasient. Det forhindrer ikke enkelte leger fra å ha sterke oppfatninger om behandlinger, selv om disse oppfatningene kan variere fra lege til lege. Det kan føre til betraktelige variasjoner når det gjelder hvilke behandlinger som blir foreskrevet for en bestemt sykdom.

På 1990-tallet var en av denne bokens forfattere, Iain Chalmers, på ferie i USA, der han brakk ankelen. Han ble behandlet av en ortopedisk kirurg som satte på en midlertidig benskinne. Legen sa at neste skritt var å legge på gips i seks uker så fort hevelsen i leggen hadde gått tilbake. Da Iain kom hjem et par dager senere, dro han til sin lokale klinikk der en britisk ortopedisk kirurg uten å nøle forkastet dette forslaget. Å legge på gips var helt feil, ifølge den britiske legen. I lys av denne åpenbare medisinske usikkerheten spurte Iain om han kunne delta i en kontrollert sammenliknende studie for å finne ut hvilken behandling som var best. Legen svarte at kontrollerte studier var for personer som er usikre på om de har rett – og han på sin side var helt sikker.

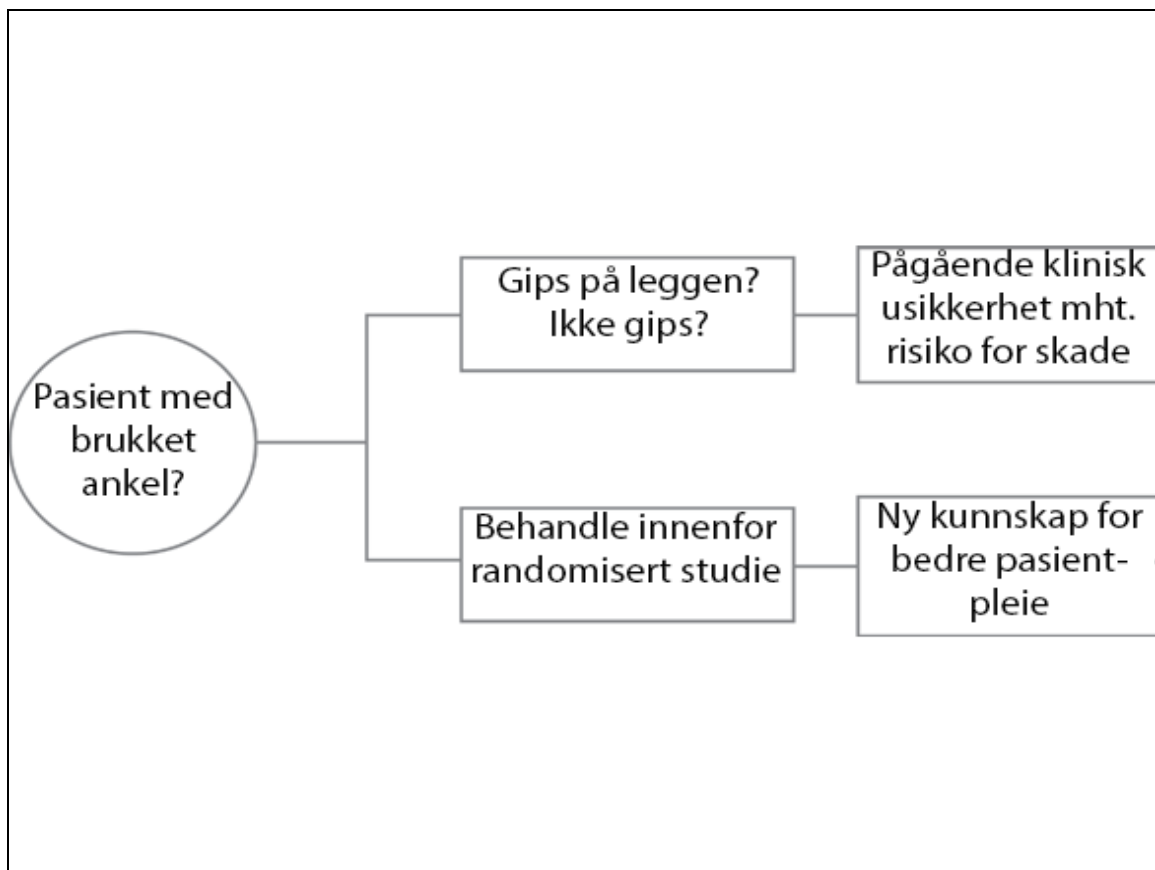
Hvordan kan det være en slik uttalt forskjell i faglig vurdering, og hvordan skal pasienten forholde seg til dette? Begge leger var hver for seg sikre på hva som var riktig fremgangsmåte. Men deres totalt forskjellige syn åpenbarte den store usikkerheten som råder innenfor fagmiljøet om hvordan et vanlig brudd bør behandles. Fantes det solid dokumentasjon på hvilken behandling som var best? Kjente i så fall en eller ingen av legene til denne dokumentasjonen? Eller var det slik at ingen visste hvilken behandling som var best? (Se figur.)

Kanskje de to legene vektla utfallet av behandlingene forskjellig: Den amerikanske kirurgen var kanskje mest opptatt av smertelindring, siden han anbefalte gips – mens hans britiske kollega kan ha vært mer opptatt av faren for muskelsvinn, som oppstår når man må

Testing Treatments – Hva virker?

holde et ben eller en arm helt i ro. Hvis så var tilfellet, hvorfor spurte ingen av kirurgene om hva som var viktigst for Iain som pasient? Tjue år senere er det fremdeles usikkerhet knyttet til hvordan en slik vanlig tilstand skal håndteres.¹²

Det er flere ulike aspekter i denne saken. For det første: Fantes det pålitelig dokumentasjon der man sammenliknet de to ulike tilnærmingene som ble anbefalt? Hvis det gjorde det, viste den det forholdsmessige utfallet (for eksempel mindre smerter eller mindre muskelsvinn) som kunne være viktig for Iain eller andre pasienter som kanskje har andre behov enn ham? Men hva om det ikke fantes noen dokumentasjon som kunne gi den informasjonen som trengtes?



Hva burde legen gjøre?

Å forholde seg til usikkerhet: et spørsmål om liv eller død

”Å unngå å forholde seg til usikkerhet rundt behandlingseffekter kan forårsake unødvendig lidelse og død i stor skala. Dersom diazepam og fenytoin var blitt sammenliknet med magnesiumsulfat – som har vært brukt i flere tiår – da de ble lansert som middel mot krampeanfoll under eklampsi [svangerskapsforgiftning], ville flere hundretusen kvinner sluppet å lide og dø. Hadde virkningen av systemiske steroider på traumatisk hjerneskade blitt evaluert før denne behandlingen ble vanlig, ville man også ha unngått titusenviis av unødige dødsfall. Dette er bare to av mange eksempler som illustrerer hvorfor leger har et profesjonelt ansvar for å belyse usikkerhet knyttet til 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.

Noen leger er tydelig på hva som bør gjøres når det ikke finnes pålitelig dokumentasjon om virkningene av mulige behandlinger, og de er villige til å diskutere denne usikkerheten med pasientene. For eksempel har en slagspesialist uttalt at selv om forskning viser at pasientene hans ville klare seg bedre om de ble behandlet på en slagavdeling, var det likevel usikkert – for mange typer pasienter – om de burde få blodproppopløsende medisin (se også kapittel 11, s. 137). Når han diskuterte behandlingsmuligheter med pasientene sine, forklarte han at disse legemidlene kunne ha større fordeler enn ulemper, men at for noen pasienter kunne de faktisk gjøre mer skade enn gagn. Under en samtale med en pasient som syntes skillet mellom fordeler og ulemper var uklart, forklarte han videre hvorfor han følte han bare kunne anbefale denne behandlingen hvis den foregikk innenfor rammen av en grundig kontrollert sammenlikning, som kunne bidra til å redusere usikkerheten.¹³ Fremdeles er det flere usikkerhetsmomenter knyttet til blodproppopløsende medisin.¹⁴

En profesjonell holdning er å informere om usikkerhet

"Et av de viktigste tegnene på profesjonalitet ... er evnen til å identifisere og diskutere usikkerhetsmomentene i medisinen. Hver dag blir leger konfrontert med tvil og må takle usikkerhet knyttet til sykdomsfremkallende organismer, diagnoser og behandlinger. Men det er sjelden at de iboende usikkerhetsmomentene på alle disse områdene av medisinen blir direkte erkjent, og enkelte leger føler seg ukomfortable ved å innrømme usikkerhet – særlig i forhold til pasientene.

Usikkerhet er også en viktig drivkraft for medisinsk forskning til å bedre folkehelsen, noe som er helt sentralt i MRCs strategi. I fremtiden blir det stadig viktigere at legene tar hensyn til akkumulerte forskningsresultater som angår deres fagfelt, slik at de blir klar over hvor det fremdeles finnes usikkerhet, og hva slags forskning som pågår, eller som trengs for å undersøke denne usikkerheten.

Generelt innebærer profesjonalitet i fremtiden at man er oppmerksom på forskning som er til gagn for pasientene. Noen leger deltar aktivt innen forskning, men alle burde oppmuntres til å tilegne seg kunnskap om forskning. Der det er naturlig, burde man aktivt involvere pasientene i å sette dagsorden for forskningen, og implementere resultatene av den i egen praksis."

Fra: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005

Koffein for pusteproblemer hos premature barn

Store variasjoner i behandlingene som brukes for en bestemt tilstand, er et tydelig bevis på den faglige usikkerheten som eksisterer om de relative fordelene med ulike behandlinger.

Når en praksis er veletablert, kan det bety at det tar svært lang tid før denne typen usikkerhet blir viet oppmerksomhet i rettferdige forsøk. Bruk av koffein hos premature barn er et eksempel i så måte. For tidlig fødte har gjerne problemer med å puste ordentlig, og enkelte ganger stopper de å puste en kort stund – en tilstand kjent som apné, og som påvirker de fleste barn som er født før 34. uke. På slutten av 1970-tallet viste det seg at koffeinbehandling reduserte disse episodene, og den ble deretter brukt av enkelte barneleger.

Testing Treatments – Hva virker?

Effekten av koffein var imidlertid omstridt. Selv om rettferdige forsøk viste at koffein reduserte apné-episodene, var det mange barneleger som mente at disse anfallene ikke var tilstrekkelig alvorlige til å forsvare bruken av medikamentet, og noen var bekymret for at det ikke var trygt nok for slike ørsmå babyer. Det betydde at noen fikk behandlingen, og andre ikke. Da denne omfattende tvilen til slutt ble evaluert i en stor internasjonal studie mer enn 30 år etter at behandlingen var lansert, viste det seg at denne enkle behandlingen ikke bare reduserer pustevanskene, men også – og det er svært viktig – i vesentlig grad styrker sannsynligheten for langvarig overlevelse uten cerebral parese eller forsinkelse i utviklingen. Hadde man tatt tak i denne usikkerheten i utgangspunktet, ville færre babyer ha utviklet funksjonshemninger.^{15,16}

Antibiotika ved for tidlig fødsel

Rettferdige tester av behandlinger som man håper har nyttige virkninger, og som man regner med er ufarlige, kan vise seg å være det motsatte på begge punkter. Leger har de beste intensjoner når de forordner behandlinger, spesielt når de kan tilby håp i en desperat situasjon. En teori gikk ut på at en "stille" (subklinisk) infeksjon kunne sette i gang veer og for tidlig fødsel. Teorien førte til at leger foreskrev antibiotika til enkelte gravide kvinner i håp om at det kunne forlenge graviditeten. Ingen tenkte ordentlig igjennom at bruk av antibiotika på dette viset kunne medføre alvorlige problemer. Det foreligger faktisk dokumentasjon på at kvinner selv ønsket antibiotika med den holdningen at "la oss prøve det; det kan umulig gjøre skade".

Når det til slutt ble gjennomført en rettferdig studie av denne behandlingen, hadde resultatene klare kliniske implikasjoner. For det første kunne man ikke finne noen nytteeffekt. Dessuten viste langvarig oppfølging av babyene i studien at de som var blitt eksponert for antibiotika, hadde større sannsynlighet for å få cerebral parese og problemer med å snakke, se og gå enn dem som var i kontrollgruppen. Disse risikomomentene var ikke blitt erkjent i løpet av de tiårene antibiotika ble gitt til kvinner, og det fantes ikke tilstrekkelig dokumentasjon fra rettferdige tester om virkningen. Slik det ofte er, var sannsynligheten større for at de som fikk utilstrekkelig dokumentert behandling i "vanlig" klinisk praksis pådro seg skader, enn dem som fikk samme behandling i forskningsammenheng. Vi kan si det på en annen måte: Mennesker var mer i faresonen når de ikke tok medikamentene som en del av en rettferdig studie.^{17,18,19}

Leger om gjetting og klinisk vurdering

I en fiktiv samtale mellom to leger sier en allmennpraktiker følgende: "Masse av det vi gjør er ren gjetting, og jeg tror verken du eller jeg føler oss komfortable med det. Den eneste måten vi kan finne ut om noe virker på, er gjennom en ordentlig studie, og det setter oss i en virkelig kattepine. Så hva gjør vi? Vi gjør det vi har sans for. Og noen ganger er det sikkert fint du vet, klinisk skjønn og praktisk erfaring og alt det der. Kanskje det er like stor fare for at vi gjør det gale som det riktige resten av tiden, men fordi det vi holder på med ikke blir kalt en studie, er det ingen som regulerer det, og ingen av oss lærer noe av det."

*Omarbeidet etter Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong?
Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp. 79-80.*

Brystkreft

Behandlingen av brystkreft (se kapittel 3) er et annet eksempel på faglig tvil. Det finnes vesentlige variasjoner i bruken av kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi. Det er ikke avklart hva som er den beste behandlingen for brystkreft i et svært tidlig stadium og tvilstilfeller av kreft. Det samme gjelder hvor mange lymfeknuter det er optimalt å fjerne fra armhulen, eller om noen burde fjernes i det hele tatt.²⁰ Som om ikke det er nok, er det flere emner av spesiell interesse for pasientene som ennå ikke er blitt undersøkt tilstrekkelig, som hvordan man kan lindre tretthet (fatigue) etter behandling eller den beste måten å behandle lymfødeme i armen på; en plagsom og invalidiserende følge av operativt inngrep og strålebehandling i armhulen.

Håndtering av usikkerhet knyttet til behandlingseffekter

Hva er så neste skritt? Klinikere må kunne trekke på ressurser som gir den beste og mest oppdaterte dokumentasjonen om en behandling, og som er hentet fra kollektiv erfaring og systematiske oversikter over all pålitelig forskning. Når dette er gjort og de ser at det fremdeles knytter seg tvil til en behandling, må de være forberedt på å diskutere dette med

Testing Treatments – Hva virker?

sine pasienter og forklare hvorfor det er slik. Pasient og lege kan deretter diskutere de forskjellige valgmulighetene med utgangspunkt i pasientens preferanser. Diskusjonene kan lede til ytterligere tvil som må erkjennes og følges opp. Bare når man i fellesskap innser at det fremdeles finnes usikkerhetsmomenter, er det mulig å arbeide for at behandlinger blir mer tilpasset og tryggere. Usikkerhet er dermed en forutsetning for utvikling, ikke en innrømmelse av "nederlag". Denne positive holdningen til usikkerhet gjenspeiles nå i enkelte faglige veiledninger. I Storbritannia får leger råd i General Medical Councils siste versjon av *Good Medical Practice*, som inngår som en del av det å vedlikeholde og forbedre legers praksis, der det står at leger må "bidra til å fjerne usikkerhet knyttet til behandlingseffekter."²¹ For å gjøre dette må pasienter og leger samarbeide om å utforme bedre forskning (se kapittel 11).

Behandling som en del av en rettferdig studie

Hva burde så gjøres, når det er vesentlig usikkerhet knyttet til effektene av nye og gamle behandlingsmetoder som ikke er evaluert ordentlig? Et åpenbart svar er å følge eksemplet til legen som behandlet slagpasienter slik vi beskrev over: Snakk om usikkerheten og tilby utilstrekkelig dokumenterte behandlinger bare innenfor rammene av et forskningsprosjekt som har som mål å få vite mer om ønskede og uønskede effekter av behandlingen.

En forsker innen medisinsk etikk sier det slik:

"Hvis vi er i tvil om de ulike behandlingenes relative og iboende fortrinn, kan vi ikke være sikre på disse fortrinnene når vi tar behandlingene i bruk for eksempel i forhold til en enkelt pasient. Det virker derfor ufornuftig og uetisk å insistere på den ene eller andre behandlingsmetoden før det foreligger en passende studie. Derfor er svaret på spørsmålet om hva som er den beste behandlingen for en pasient, "å teste det ut". Utprøvingen er behandlingen. Er det eksperimentering? Ja. Men med det mener vi egentlig at valget gjøres ut fra noen usikkerhetsfaktorer, og ut fra innsamlede data. Spiller det noen rolle at valget er "tilfeldig"? Logisk sett, nei. Tross alt finnes det vel ingen bedre mekanisme når man skal gjøre et valg under usikre forutsetninger."²²

Testing Treatments – Hva virker?

Å tilby behandling som en del av en rettferdig studie kan ha stor betydning for utfallet for pasientene. Historien om barneleukemi er et svært dramatisk eksempel på dette. Opptil 1960-tallet døde praktisk talt hvert eneste barn med leukemi kort tid etter at diagnosen var gitt. Nå overlever rundt 85 av 100 barn. Dette er noe man har oppnådd fordi de fleste barn med leukemi har deltatt i randomiserte kontrollerte undersøkelser, der den vanlige behandlingen er blitt sammenliknet med den nye metoden.²³ For de fleste barn med kreft er derfor det beste alternativet å delta i slike undersøkelser.

Kan pasienter leve med usikkerhet?

"Hvor befinner vi oss når det gjelder å ta opp usikkerhet om effekten av behandlinger? ... Til tross for den allmenne erkjennelsen av at pasienter er medspillere innen medisinsk forskning og helsespørsmål, synes enkelte leger at det er skremmende å gå inn på kompleksiteten som ligger i medisinsk usikkerhet. Noen er rett og slett redd for å fremkalle angst - utvilsomt en ekte bekymring, men likevel litt ovenfra og ned. Andre prøver å forsvare sine handlinger ut fra at det er en balansegang mellom to etiske ståsteder: Går den moralske plikten til å fortelle sannheten så langt som til å snakke åpent om usikkerhet, eller har man en plikt til å beskytte pasientene mot en slik følelsesmessig belastning? Er pasienter beredt til å leve med usikkerhet? Det trenger vi å finne ut. Kanskje folk tåler adskillig mer enn leger tror."

Evans I. More nearly certain. Journal of the Royal Society of Medicine 2005;98:195-6.

Foreligger ingen slik studie, burde man i det minste registrere resultatene av nye og ikke utprøvde behandlinger på en standardisert måte for eksempel ved å bruke en sjekklister med punkter som omfatter laboratorietester eller andre tester for å kunne stille diagnose, og undersøkelser som vil blitt gjort for å vurdere betydningen av behandlingen. Planen for prosjektet burde også bli registrert i en database, og det gjelder også for kliniske studier (se kapittel 8). Slik kan resultatene bidra til at dokumentasjon og kunnskap kommer til nytte for pasienter som mottar behandling, samt pasienter for øvrig. Enorme pengesummer er

Testing Treatments – Hva virker?

allerede investert i IT-systemer for helsevesenet og disse kan lett benyttes til å hente ut slik informasjon, til nytte for pasienter og samfunnet (se også kapittel 11).²⁴

Hvis man skal kunne ta for seg usikkerhet knyttet til behandlingseffekter på en mer effektiv måte, må det skje endringer. Dette er noe vi diskuterer senere i boken (se kapittel 11 og 12), spesielt det å involvere pasientene i større grad. Det er imidlertid ett moment som vi allerede har vært inne på over, og som vi ønsker å understreke her. Når det foreligger utilstrekkelig informasjon om effektene av en behandling, kan man få mer kunnskap ved å sørge for at leger bare tilbyr behandlingen innenfor rammen av en formell evaluering, til man vet mer om verdien av den og mulige ulemper. Men det finnes en utbredt holdning som faktisk motarbeider en slik risikobegrensende tilnærming, som blant annet kommer til syne i systemer laget for forskningsregulering (se kapittel 9).

Dette problemet irriterte en britisk barnelege for mer enn 30 år siden, da han med fynd og klem fortalte at han trengte tillatelse til å gi en behandling til halvparten av pasientene sine (det vil si for å sammenligne effektene av å gi den nye behandlingen til halvparten og den eksisterende behandlingen til den andre halvparten i en kontrollert sammenlikning). Derimot trengte han ikke tillatelse hvis han ville gi samme behandling ved å skrive ut en standardresept til alle.²⁵ Denne logiske bristen dukker stadig opp fremdeles og motarbeider leger som ønsker å redusere usikkerheten av behandlingene, og fører vanligvis til at helsepersonell hindres i å opparbeide seg erfaring fra sin egen pasientbehandling. Den amerikanske sosiologen Charles Bosk sa en gang at "alt er akseptabelt, så lenge vi lover at vi ikke skal lære av våre erfaringer".

Å kunne uttrykke usikkerhet på en klar måte krever ferdigheter og en viss grad av ydmykhet hos legene. Mange føler seg ukomfortable når de prøver å forklare potensielle deltakere i en klinisk undersøkelse at ingen vet hvilken metode som er best. Men samfunnets holdning har endret seg: Arrogante leger som "leker Gud", får det glatte lag. Vi trenger å lære leger til ikke å skamme seg over å innrømme at de er mennesker, og til å skjønne at de trenger hjelp fra pasientene i forskningen for å kunne bli sikrere på hvilken behandling som bør velges (se kapittel 11 og 13).

Den største snublesteinen for mange leger og pasienter er manglende kjennskap til hva som karakteriserer rettferdige forsøk, et tema vi nå skal gå over til (se kapittel 6).

Testing Treatments – Hva virker?

Hovedpunkter

- Det er sjelden at en behandling har dramatisk effekt
- Det er svært vanlig å være i tvil om effekten av behandlinger
- Det er vanlig med små forskjeller i effektene av ulike behandlinger, og det er viktig med en pålitelig påvisning av disse
- Når ingen vet svaret på et viktig usikkerhetsmoment vedrørende effekten av en behandling, må det tas grep for å redusere tvilen
- Mye mer kunne vært gjort for å hjelpe pasienter til å bidra med å redusere usikkerheten knyttet til behandlingseffekter

6 Rettferdige sammenligninger av behandlinger

Prinsippene som ligger til grunn for rettferdige tester er kanskje ikke særlig godt kjent for mange lesere, men de er ikke vanskelige. Vår dagligdagse og intuitive oppfatning av verden er faktisk avhengig av dem. Det blir likevel ikke undervist mye om dem i skolen, og ofte blir de pakket inn i et unødvendig vanskelig språk. Som en konsekvens forsøker mange å unngå emnet og tror det ligger over deres fatteevne. Vi håper at dette og de to neste kapitlene vil overbevise deg om at du faktisk allerede kjenner de viktigste prinsippene, slik at du umiddelbart forstår hvorfor de er så viktige. Lesere som ønsker å gå mer inn på disse spørsmålene finner ytterligere stoff på www.testingtreatments.org og i *James Lind Library* (www.jameslindlibrary.org).

Hvorfor er det nødvendig med rettferdige tester?

Naturen som helbreder

Mange helseproblemer pleier å bli verre uten behandling, og noen blir verre til tross for behandling. Imidlertid er det også slik at noen blir bedre av seg selv, det vil si at de er "selvbegrensende". En forsker som deltok i en undersøkelse av en foreslått behandling for alminnelig forkjølelse, sa det slik: "Hvis en forkjølelse blir behandlet energisk, går den over i løpet av sju dager, mens hvis den blir overlatt til seg selv, går den over i løpet av en uke".¹ Kynisk kan en si: "Naturen helbreder, men legen tar gebyret." Og selvfølgelig kan behandling faktisk gjøre situasjonen verre.

Det er nettopp fordi mennesker ofte blir bra av en sykdom uten noen bestemt behandling, at det "naturlige" forløpet og utfallet av sykdom uten behandling må tas i betraktning i en studie. Tenk på de gangene du har hatt sår hals, magekramper eller et merkelig hudutslett. Slike problemer vil ofte løse seg av seg selv uten formell behandling. Hvis du likevel *hadde* fått behandling (selv om den ikke hadde vært effektiv), ville du ha antatt at det var behandlingen som fikk symptomene til å forsvinne. Kort sagt: Kunnskap om en sykdoms naturlige forløp, innbefattet sannsynligheten for at den går over av seg selv

Testing Treatments – Hva virker?

(spontan bedring), kan hindre bruken av unødige behandlinger og falsk tro på legemidler som ikke er dokumentert.

Når symptomer på en sykdom kommer og går, er det spesielt vanskelig å sette fingeren på behandlingseffekter. Pasienter med leddgikt, for eksempel, vil som oftest søke hjelp når de opplever en negativ oppblussing av sykdommen som av naturlige grunner sannsynligvis ikke vil vedvare. Uansett om behandlingen er innenfor skolemedisin eller komplementær medisin, eller om den er effektiv eller ineffektiv, vil sannsynligvis smerten bli lindret etter at pasientene har mottatt den, rett og slett fordi oppblussingen går tilbake. Det er imidlertid forståelig at leger og pasienter har en tendens til å tillegge behandlingen de bedringene som kommer, selv om den kanskje ikke har hatt noe å si.

Å ta feil av botemiddelet

..."det påstås at det er bevist at ved å ta *tobakk* opplever dykkere og mange andre at de blir friske igjen av dykkersykdommer, og dessuten har aldri noe menneske tatt skade av det. Denne påstanden bunner først og fremst i en stor misforståelse, deretter i en uhyrlig absurditet ... når en syk person har nådd kulminasjonen av sin sykdom, har han i selvsamme øyeblikk tatt *tobakk*, og etter at sykdommen har utviklet seg naturlig ved å gå tilbake, slik at pasienten har gjenvunnet helsen, er det da i sannhet *tobakken* som har stått for mirakelet."

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. I: The works of the most high and mightie prince, James. Publisert av James, biskop av Winton og domprost i Hans majestets kongelige kapell. London: Trykket av Robert Barker og John Bill, "printers to the Kings most excellent Majestie", 1616: pp. 214-222.

Optimisme og ønsketenkning har positive effekter

I dag forstår vi bedre de psykologiske årsakene til at mennesker tror enhver bedring i en sykdomstilstand skyldes behandlingen de har fått. Vi har alle en tendens til å anta at hvis en hendelse følger etter en annen, så er den første årsaken til den andre. Og vi ser gjerne mønstre der de ikke finnes, et fenomen som ofte er demonstrert innen ulike områder som aksjekurser, basketball og det å kaste krone og mynt. Vi er også tilbøyelig til å se det vi

Testing Treatments – Hva virker?

forventer å se; "å tro er å se". Alt vi finner som kan støtte opp under vår overbevisning, styrker troen på at vi har rett. På den annen side vil vi kanskje ikke erkjenne eller være parat til å godta informasjon som går imot det synet vi har, slik at vi lukker øynene for det, ofte ubevisst.

Å tro er å se

Den britiske legen Richard Asher har skrevet følgende i et av sine essay for leger:

"Hvis du er glødende overbevist om verdien av behandlingen du får, selv om kontrollerte studier viser at den er ganske unyttig, vil resultatene dine bli mye bedre, pasientene få det mye bedre og inntekten din også bli bedre. Jeg tror dette er grunnen til at enkelte mindre begavede, men godtroende medlemmer av vår profesjon har en så bemerkelsesverdig suksess, og dessuten at de voldsomt misliker statistikk og kontrollerte tester som moderne og fremgangsrike leger pleier å vise til."

Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16. feb. 1959).

Transactions of the Medical Society of London, vol LXXV, 1958-59. Opptrykk i: Jones, FA, red. Richard Asher talking sense. London: Pitman Medical, 1972.

De fleste pasienter og leger håper selvfølgelig at behandlingen skal hjelpe. De kan komme til den konklusjon at noe virker, rett og slett fordi det passer med deres overbevisning om at det *burde* hjelpe. De unnlater å lete etter informasjon som strider mot deres overbevisning, eller de forkaster den. Disse psykologiske mekanismene forklarer også hvorfor pasienter som tror at en behandling vil hjelpe på symptomene deres, gjerne kan oppleve bedringer i tilstanden selv om behandlingen faktisk ikke inneholder noe aktivt virkemiddel ("narremedisin", kjent som "placebo"). Pasienter har rapportert om bedring etter å ha fått piller av sukker, sprøyter med vann, behandlinger med elektriske innretninger som ikke er slått på og operativt inngrep der ikke noe er gjort, bortsett fra at det er blitt skåret og sydd litt i huden.

Ta eksemplet med en test som sammenliknet forskjellige slankedieter. Forskere engasjerte TV-seere som fulgte et populært TV-program, og som ønsket å gå ned i vekt, og satte dem på én av seks dietter. En av dem *bai lin*-te var markedsført som en effektiv måte

Testing Treatments – Hva virker?

å gå ned i vekt på. Den gjennomsnittlige vekten på dem som slanket seg, gikk ned i alle seks gruppene, men mye mer i noen enn andre. Når resultatene ble presentert på TV, ble det imidlertid avdekket at en av diettene, "gulrot dietten", ikke var en slankediett i det hele tatt. Den var tatt med for å være et sammenlikningsgrunnlag der vekttapet ikke skyldtes en av de seks diettene, men endringer i spisevaner grunnet andre faktorer som hadde motivert deltakerne til å spise annerledes.²

Personlige oppfatninger er ikke nok

Hvis pasienter mener at noe er til hjelp for dem, holder ikke det? Hvorfor er det nødvendig å ta bryet og kostnadene ved å forske for å finne effektene av en behandling mer formelt, og kanskje slå fast at det har hjulpet dem, og eventuelt *hvordan*? Det finnes minst to grunner til det. Den første er at behandlinger som ikke virker, kan gjøre at vi mister fokus på de behandlingene som virker. En annen grunn er at mange (hvis ikke de fleste) behandlinger har negative bivirkninger, noen på kort sikt og noen på lang sikt, og noen er ennå ikke oppdaget. Hvis pasienter unngår å bruke disse behandlingene, kan de bli spart for uønskede effekter. Det er derfor nyttig å kartlegge behandlinger som sannsynligvis ikke vil hjelpe, eller som kan gjøre mer skade enn gagn. Forskning kan også avdekke viktig informasjon om hvordan behandlinger virker, og på den måten skissere veien videre for å utvikle bedre og tryggere helsetjenester.

Forskning om behandlingseffekter er relevant over alt, men særlig i de samfunn som forsøker å fordele helseressurser på en rettferdig måte blant alle pasienter som for eksempel i det offentlige helsevesenet i Norge. I slike sammenhenger må det tas avgjørelser om hvilke behandlinger som gir mest nytte ut fra de nødvendigvis begrensede ressursene som helsevesenet rår over. Hvis noen pasienter får en behandling som har vist seg ikke å være nyttig, kan det bety at andre pasienter blir nektet behandlinger som har vist seg å være nyttige.

Ingenting av dette bør lede til at oppfatninger og tanker som pasienter og leger har om effekten av behandlinger, ikke er viktige. De er faktisk ofte utgangspunktet for en formalisert undersøkelse av det som kan se ut som nye lovende behandlinger. Hvis man følger opp slike oppfatninger med formalisert forskning, kan man enkelte ganger finne både skadelige og nyttige effekter av en behandling. For eksempel var det en kvinne som var blitt behandlet med medikamentet dietylstilboestrol (DES) under graviditeten tjue år tidligere,

Testing Treatments – Hva virker?

som først foreslo at dette kanskje var årsaken til datterens sjeldne kreft i vagina (se kapittel 2, s. 15-16) Og når en pasient nevnte noen uventede bivirkninger av den nye behandlingen mot høyt blodtrykk, kunne verken han eller legen hans forestille seg at denne kommentaren ville lede frem til et medikament som har toppet salgslisten siden – sildenafil (Viagra).

Enkeltpersoners oppfatninger av hvordan en behandling virker, bør ikke overses, men de gir sjelden et pålitelig grunnlag for å trekke velfunderte slutninger om hvordan behandlingseffektene er, og er i hvert fall ikke nok til å anbefale behandlingen til andre.

Hva er så rettferdige tester?

De fleste vet at det kan være feil å tro på alt som står i en artikkel i mediene om nye medisinske fremskritt. Dessverre er det slik at man må ta rapporter om behandlinger også i tilsynelatende velrenommerte tidsskrifter med en klype salt. Villedende og overdrevne påstander om behandlingseffekter er vanlig, og det er viktig å kunne vurdere hvor pålitelige disse påstandene er.

Vi risikerer to ting hvis vi uforbeholdent godtar slike rapporter. Det ene er at vi feilaktig kan konkludere med at en nyttig behandling faktisk er ubrukelig eller også farlig, eller vi kan feilaktig tro at en unyttig eller til og med farlig behandling faktisk er nyttig. Rettferdige forsøk er utformet for å kunne hente ut pålitelig informasjon om effektene av behandlinger ved å (i) sammenlikne likt med likt, redusere innflytelsen av fordreid informasjon (forutinntatthet); (ii) ta hensyn til tilfeldighetenes spill og (iii) evaluere all relevant og pålitelig dokumentasjon. Dette og de to neste kapitlene tar for seg disse tre grunnleggende kjennetegnene på rettferdige tester.

Å sammenlikne likt med likt

Sammenlikning er nøkkelordet

Sammenlikninger utgjør kjernen i alle rettferdige studier. Klinikere og pasienter sammenlikner noen ganger fordelene ved to behandlinger i sitt eget hode. De kan for eksempel ha det inntrykket at de eller andre responderer forskjellig på en behandling sammenliknet med tidligere behandlinger. Noen ganger blir sammenlikningene gjort på mer formelt vis. Så langt tilbake som på 800-tallet vurderte den persiske legen al-Razi utfallet hos

Testing Treatments – Hva virker?

pasienter med meningitt som ble behandlet med årelating, og sammenliknet dette med dem som ikke fikk årelating. Slik ville han se om det var en behandling som kunne hjelpe.

Behandlinger blir gjerne utprøvd ved å sammenlikne grupper av pasienter som har fått ulike typer behandlinger. Hvis slike sammenlikninger skal bli korrekte, må man sørge for at likt blir sammenliknet med likt, altså at den eneste systematiske forskjellen mellom grupper av pasienter er behandlingen de har fått. Denne innsikten er ikke ny. Før James Lind begynte sin sammenlikning av seks behandlinger av skjørbuk om bord på *Salisbury* i 1747, for eksempel, var han (i) nøye med å velge ut pasienter som var på samme stadium i denne ofte dødelige sykdommen; (ii) passet på at pasientene hadde det samme grunnleggende kostholdet; og (iii) sørget for at de hadde tilhold i samme omgivelser (se kapittel 1, s. 1). Lind forstod at andre faktorer enn selve behandlingen kunne virke inn på pasientenes sjanser til å bli bra.

En måte å gjøre en undersøkelse *skjev* på ville være å gi en av behandlingene som ble brukt mot skjørbuk – for eksempel svovelsyre, som ble anbefalt av Royal College of Physicians i London – til pasienter som ikke var så syke i utgangspunktet, og som var i et tidligere stadium av sykdommen, og gi en annen behandling – for eksempel sitrusfrukter, som ble anbefalt av en del sjøfolk – til pasienter som allerede stod på dødens terskel. Dette ville ha gitt inntrykket av at svovelsyre var bedre, selv om det faktisk var verre. Skjevheter (bias) som dette kan oppstå hvis man ikke er nøye med å sammenlikne likt med likt når det gjelder alle relevante forhold.

Behandlinger med dramatiske effekter

Noen ganger vil pasienter få en reaksjon på en behandling som er så dramatisk annerledes enn deres tidligere erfaringer og sykdommens naturlige forløp, at man kan trekke sikre konklusjoner av virkningen uten å måtte gå veien om grundige undersøkelser (se kapittel 5, s. 50-53.)³ For en pasient med en kollapset lunge (pneumotoraks) er det en slik umiddelbar lindring å få en nål i brystet som slipper ut den innestengte luften, at fordelene med denne behandlingen ligger tydelig i dagen. Andre eksempler på dramatiske effekter er morfin for smerter, insulin for diabetisk koma og kunstige hofteledd for smerter på grunn av slitasjegikt. Det kan også finnes negative virkninger som er dramatiske. Noen ganger kan medikamenter gi alvorlige og til og med dødelige allergiske reaksjoner; andre dramatiske

Testing Treatments – Hva virker?

effekter kan være sjeldne deformeringer av bein og armer forårsaket av thalidomid (se kapittel 1, s. 4-5.)

Slike dramatiske utfall, uansett om de er positive eller negative, er imidlertid ganske uvanlige. De fleste behandlingseffekter er mer beskjedne, men likevel verdt å være oppmerksom på. Det trengs for eksempel grundig gjennomførte tester for å finne ut hvilke morfindoser som er effektive og trygge, eller om bioteknologisk fremstilt insulin [genetically engineered insulin] har noen fordeler fremfor animalsk insulin, eller om en ny type kunstig hofte som er 20 ganger så dyr som den rimeligste varianten, er verdt tilleggskostnadene sett fra pasientens side. Ved slike vanlige problemstillinger må vi unngå skjeve (biased) sammenlikninger og de feilslutningene som de medfører.

Behandlinger med moderate, men viktige effekter

Å sammenlikne pasienter som får behandling i dag, med tilsynelatende like pasienter som tidligere har fått andre behandlinger for samme sykdom

Forskere sammenlikner enkelte ganger pasienter som er under behandling i dag, med tilsynelatende samme typen pasienter som har fått andre slags behandlinger tidligere for samme sykdom. Dette kan gi pålitelig dokumentasjon hvis behandlingseffektene er dramatiske for eksempel når en ny behandling nå betyr at noen pasienter overlever en sykdom som tidligere var dødelig. Hvis behandlingseffekten imidlertid ikke er dramatisk, men likevel nyttig å vite om, er det potensielt problematisk å bruke slike "historiske kontrollgrupper" for sammenlikning. Selv om forskere bruker statistiske korreksjoner og analyser for å forsikre seg at likt blir sammenliknet med likt, kan ikke disse analysene gjøre rede for relevante trekk hos pasientene i kontrollgruppene som ikke er blitt registrert. Dermed kan vi aldri være helt sikker på at likt blir sammenliknet med likt.

Problemene kan illustreres ved å sammenlikne resultater av samme type behandling gitt til like pasienter, men på ulike tidspunkter. Ta for eksempel en analyse av 19 pasienter med fremskredet lungekreft, hvor man sammenliknet årlige dødelighet med samme type pasienter som hadde fått akkurat samme behandling, men til andre tidspunkter. Selv om man kunne forvente liten forskjell i dødelighet, var det faktisk store forskjeller: De varierte fra 24 % bedre til 46 % dårligere.⁴ Det var åpenbart at forskjellene ikke skyldtes at behandlingen var blitt endret, den var akkurat som før, eller at pasientene var merkbart forskjellige - det var de ikke. De ulike dødsprosentene gjenspeilte antakeligvis ukjente

Testing Treatments – Hva virker?

forskjeller mellom pasientene eller urapporterte endringer over tid (bedre pleie eller infeksjonskontroll, for eksempel) som ikke kunne tas med i beregningen da sammenlikningen ble gjort.

Å sammenlikne tilsynelatende like grupper av pasienter som har fått forskjellig type behandling i samme tidsperiode

Fremdeles sammenliknes erfaringer og resultater hos tilsynelatende like grupper av pasienter som har fått forskjellige typer behandling i samme tidsperiode, for å prøve å evaluere effektene av behandlingsmetoder. Men denne tilnærmingen kan også være villedende i alvorlig grad. Utfordringen – i likhet med historiske kontrollgrupper – er å kunne vite om gruppene som mottar forskjellig behandling, var tilstrekkelig like da de begynte behandlingen for at det skal kunne gjøres en gyldig sammenlikning – med andre ord om likt er blitt sammenliknet med likt. Som med historiske kontrollgrupper kan forskere gjøre statistiske korreksjoner og analyser for å prøve å rette opp dette, men bare hvis relevante karakteristika hos pasientene i sammenlikningsgruppene er blitt registrert og tatt med i beregningen. Det er så sjelden at disse forutsetningene er oppfylt, at slike analyser alltid må sees på med forsiktighet. Det kan få katastrofale følger hvis man velger å tro på dem.

Et godt eksempel på dette er hormontilskudd (HRT). Kvinner som hadde brukt HRT under og etter overgangsalder, ble sammenliknet med tilsynelatende samme typen kvinner som ikke hadde brukt det. Sammenlikningen anslo at HRT reduserte risikoen for hjerteinfarkt og hjerneslag, noe som hadde vært en kjærkommen nyhet hvis den var riktig. Men dessverre var den ikke det. Påfølgende sammenlikninger, som ble utformet før behandlingen startet for å sikre at kontrollgruppene var like, viste at HRT hadde akkurat motsatt effekt; antall hjerteinfarkter og slag økte faktisk (se kapittel 2, s. 16-18). I dette tilfellet skyldtes den tilsynelatende forskjellen i dødelighet at kvinner som brukte HRT, vanligvis var friskere enn dem som ikke tok HRT; det skyldtes altså ikke HRT i seg selv. Forskning som ikke sørger for at likt faktisk blir sammenliknet med likt, kan resultere i skadelige konsekvenser for titusenvis av mennesker.

Som erfaringene med HRT viser, er det altså best å sette sammen kontrollgruppene før behandlingen starter. Gruppene må bestå av pasienter som er like, ikke bare med hensyn til kjente og målte faktorer som alder og sykdommens alvorlighetsgrad, men også faktorer som ikke måles, men som kan påvirke tilfriskningen etter sykdom, slik som kosthold, yrke og

Testing Treatments – Hva virker?

andre sosiale faktorer, engstelse for sykdom eller planlagte behandlinger. Det er alltid vanskelig – egentlig umulig i mange tilfeller – å være sikker på at behandlingsgrupper er like hvis de er satt sammen etter at behandlingen er startet.

Det avgjørende spørsmålet er: Tilsvarende forskjeller i resultatet forskjeller som ligger i effekten av *behandlingen* som blir sammenliknet, eller i forskjeller mellom *pasientene* i de ulike behandlingsgruppene?

Ikke-skjev forhåndsbestemt fordeling til behandlingsgruppe

I 1854 viste Thomas Graham Balfour, som var militærlege på et krigsbarnehjem, hvordan man kunne sette sammen behandlingsgrupper som ville sikre at likt ble sammenliknet med likt. Balfour ønsket å finne ut om belladonna ville beskytte barn mot å få skarlagensfeber, slik enkelte påstod. For "ikke å bli bebreidet for å velge", som han uttrykte det, plukket han ut *annethvert* barn til å få medikamentet og annethvert barn til ikke å få det.⁵ Denne eller andre objektive måter å sette opp kontrollgrupper på, er et grunnleggende prinsipp i rettfærdige forsøk. Det øker sannsynligheten for at gruppene er like, ikke bare med hensyn til kjente og målte nøkkelfaktorer, men også uregistrerte faktorer som kan påvirke tilfriskningen etter sykdom, og som det er umulig å gjøre statistiske korreksjoner for.

For å oppnå en ikke-skjev fordeling til ulike behandlingsgrupper som skal sammenliknes, er det viktig at de som designer studiene forsikrer seg om at leger og pasienter ikke vet eller kan forutsi hva neste fordeling vil være. Hvis ikke kan de bevisst eller ubevisst bli fristet til å foretrekke en bestemt behandling. Dersom for eksempel en lege vet at den neste pasienten som skal delta i en klinisk studie, vil få placebo, kan han eller hun komme til å oppmuntre til at en alvorlig syk pasient ikke blir med og heller vente på en pasient som ikke er så syk. Så selv om det er *planlagt* å gjennomføre et objektivt utvalg av personer, vil dette bare kunne skje dersom utvalget holdes skjult for dem som avgjør hvem som skal delta. På den måten vil ingen kunne si hvilken behandling den enkelte skal få og bli fristet til å avvike fra den objektivt oppsatte fordelingsplanen.

En slik skjult fordelingsliste gjøres som oftest ved å sette opp en plan som er mindre forutsigbar enn annenhver en – for eksempel ved å bruke tilfeldige tall – og ved å holde fordelingsplanen ukjent. Det finnes flere metoder for å skjule fordelingsplaner. Randomisert fordeling kan for eksempel gjøres via telefon eller datamaskin når en pasient er kvalifisert til å delta i studien. En annen metode er å bruke nummererte konvolutter med en

Testing Treatments – Hva virker?

behandlingsfordeling i hver. Når en pasient er kvalifisert til studien, åpnes konvolutten som forteller hvilken behandling som skal gis akkurat denne pasienten. Skal dette systemet fungere, må konvoluttene være ugjennomsiktige så leger ikke kan jukse ved å holde konvolutten opp mot lyset.

Denne fremgangsmåten er i dag kjent som hovedkriteriet for rettferdige forsøk. Undersøkelser der tilfeldige tall benyttes til å fordele behandlinger, er kjent som "randomiserte undersøkelser" (se ramme i kapittel 3, s. 26).



Skjult fordeling av behandlinger i en studie ved hjelp av randomisering via telefon.

Ulike metoder for å bruke et objektivt (randomisert) utvalg i sammenlikning av behandlinger

Randomisert utvalg for å sammenlikne behandlinger kan brukes på ulike måter, blant annet til å sammenlikne forskjellige behandlinger gitt til samme pasient på ulike tidspunkter i tilfeldig rekkefølge – en såkalt "randomisert crossover-studie". For å finne ut om et medikament som inhaleres kan hjelpe en bestemt pasient med vedvarende tørrhoste, kan det settes opp en studie over noen måneder. I løpet av noen tilfeldig valgte uker vil pasienten bruke en inhalator som inneholder et legemiddel; i de andre ukene vil pasienten bruke en inhalator som ser identisk ut, men uten legemiddel. Å skreddersy forskning til

Testing Treatments – Hva virker?

enkelpasienter på denne måten er helt klart ønskelig hvis det lar seg gjøre. Men det finnes mange situasjoner der slike crossover-studier rett og slett ikke er mulig. For eksempel kan forskjellige operative inngrep ikke bli sammenliknet på denne måten, og heller ikke behandling av engangstilfeller eller ved akutte tilstander som alvorlige blødninger etter en bilulykke.

Randomisert utvalg kan også benyttes til å sammenlikne forskjellige behandlinger på ulike steder hos den samme pasienten. Når det gjelder en hudlidelse som eksem eller psoriasis, kan berørte hudområder plukkes ut tilfeldig (randomisert) for behandling med salve som inneholder et medikament, og for behandling med salve uten aktive ingredienser. For å behandle en lidelse på begge øyne kan et av dem velges ut tilfeldig for behandling, mens det andre brukes til sammenlikning.

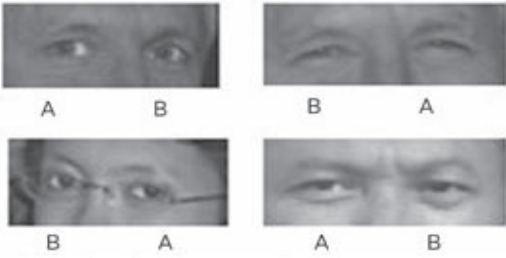
En annen måte å bruke randomisert utvalg på, er å sammenlikne forskjellige behandlinger som gis til ulike populasjoner eller grupper – la oss si alle som har time på noen legesentre eller sykehus. Disse studiene bruker såkalt "klyngerandomisering" (eller "grupperandomisering"). For å vurdere effektene av den offentlige mexicanske helseforsikringen satte forskere sammen 74 par med helseregioner – klynger som til sammen representerte 118 000 husholdninger i syv stater. Innenfor hvert par ble én tilfeldig plukket ut til forsikringsprogrammet.⁶

Den vanligste bruken av randomisert utvalg er imidlertid for å bestemme hva slags behandling den enkelte pasient skal få.


Testing Treatments – Hva virker?

	Man	Tirs	Ons	Tirs	Fre
Mai Uke 1	A	B	A	B	B
Mai Uke 2	A	A	B	B	A
Mai Uke 3	B	A	B	A	A
Mai Uke 4	B	A	B	B	A
Mai Uke 5	A	B	A	B	B


Randomiser dager hos én person



Randomiser øyne hos én person



Randomiser steder innen en region



Randomiser individer innen en gruppe

Mulig inndeling når det gjelder randomisert fordeling.

Oppfølging av alle når behandlinger skal sammenliknes

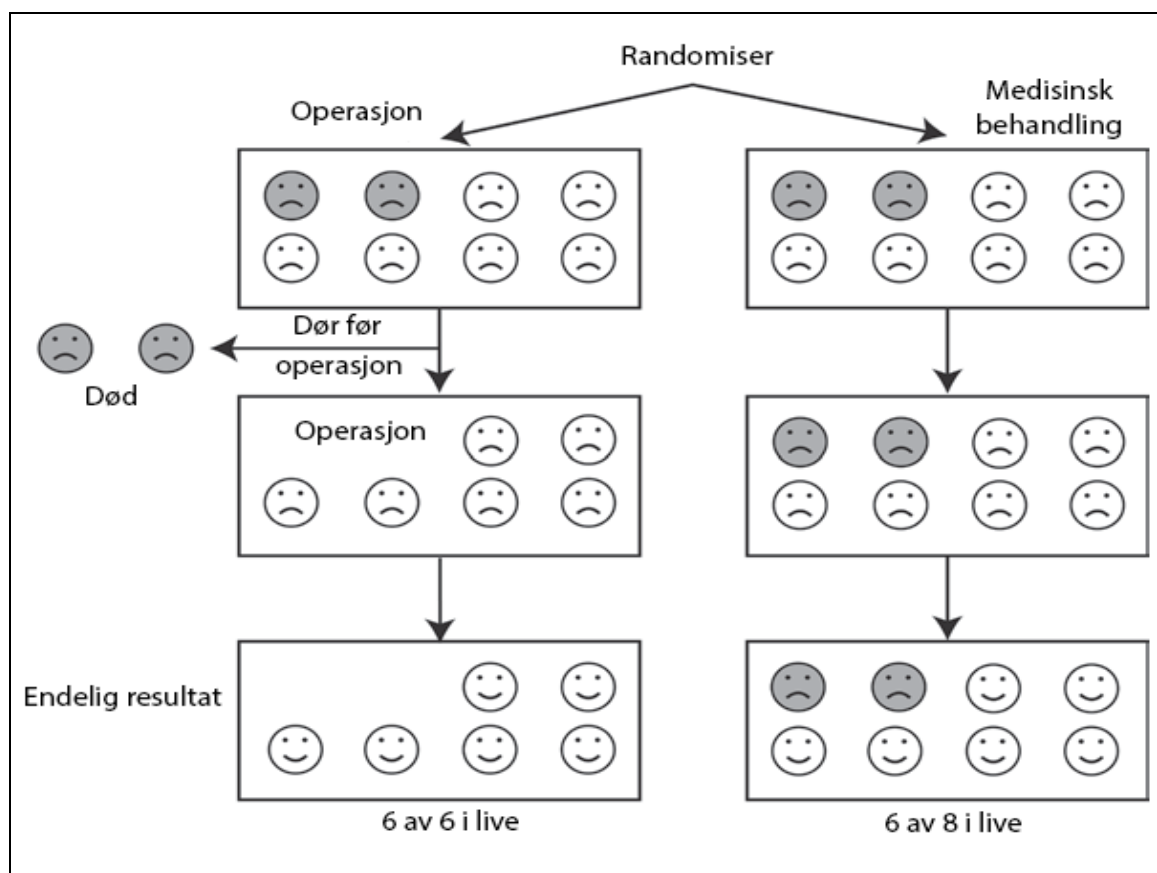
Etter å ha tatt bryet med å sette sammen grupper for å sikre at likt blir sammenliknet med likt, er det viktig å unngå at det kommer inn elementer av forutinntatthet som kan gjøre at man overser bedringen hos enkelte pasienter. Så langt det er mulig skal alle pasienter i alle behandlingsgruppene bli fulgt opp og inngå i hovedanalysen i den gruppen de ble fordelt til, uansett hvilken behandling de faktisk fikk (hvis noen). Dette kalles ”i den hensikt å behandle”-analyse (intention to treat analysis). Dersom dette ikke blir gjort, vil ikke lenger likt bli sammenliknet med likt.

Ved første øyekast kan det virke ulogisk å sammenlikne grupper der noen pasienter ikke har fått de behandlingene de var satt opp på, men hvis man overser denne regelen, kan det gi et feilaktig resultat. For eksempel vil pasienter som har delvis forsnævrede blodårer til hjernen, og som opplever anfall av svimmelhet, være mer enn gjennomsnittlig utsatt for å få hjerneslag. Forskere gjennomførte en undersøkelse for å finne ut om operasjon for å fjerne forsnævringene i blodårene hos disse pasientene ville redusere slag i etterkant. På korrekt vis sammenliknet de alle pasienter som var plukket ut til operasjon (uansett om de overlevde

Testing Treatments – Hva virker?

operasjonen eller ikke) med alle som ikke var i operasjonsgruppen. Hadde de registrert hyppigheten av slag bare blant pasienter som umiddelbart overlevde påkjenningen med operasjon, ville de ha gått glipp av det viktige faktum at selve operasjonen kan føre til slag og dødsfall. Og når alle andre faktorer er like, vil de pasientene som overlever, oppleve færre slag. Et slikt resultat ville blitt fordreid da operasjonsrisikoen er nødt til å være en av de faktorene som vurderes.

Utfallet av operasjoner og medisinsk behandling som vises i figuren, er faktisk lik. Men hvis to personer som er satt opp på operasjon, dør før de blir operert, og deretter ikke blir tatt med i vurderingen, vil sammenlikningen mellom de to gruppene bli fordreid. Den vil antyde at operasjon er et bedre alternativ når det faktisk ikke er det.



Årsaken til at alle randomiserte pasienter skal inkluderes i det endelige resultatet ("i den hensikt å behandle").

Testing Treatments – Hva virker?

Håndtering av avvik fra planlagt behandling

Ut fra grunnene vi har gitt så langt i dette kapitlet, skulle det være innlysende at rettferdige tester må planlegges nøye. Slike planer kalles gjerne forskningsprotokoller. Men gode planer betyr ikke nødvendigvis at de fungerer akkurat slik de var tenkt. Behandlingene som pasienter får, kan enkelte ganger være noe annet enn det som var planlagt. Kanskje pasienter ikke tar den behandlingen de var satt opp på, eller at den ikke blir gitt fordi ressurser eller personell mangler. Følgene av dette må vurderes nøye hvis slike uoverensstemmelser kommer for dagen.

I 1970- og 80-årene skjedde det bemerkelsesverdige fremskritt i behandlingen av barn med akutt lymfoblastisk leukemi, den vanligste formen for leukemi i denne aldersgruppen. Det var imidlertid forvirrende at utfallet for amerikanske barn var atskillig bedre enn for britiske barn, siden de alle tilsynelatende var underlagt samme legemiddelregime.⁷ Under et besøk på et barnekreftsentor i California registrerte en årvåken britisk statistiker at amerikanske barn med leukemi fikk en mye mer "aggressiv" kjemoterapi enn barn i Storbritannia. Behandlingen hadde svært negative bivirkninger (kvalme, infeksjoner, anemi, hårtap osv.). Når bivirkningene ble spesielt plagsomme, hadde britiske leger og sykepleiere en tendens til å redusere behandlingen eller ta en pause fra den, i motsetning til sine amerikanske kolleger. Denne mer skånsomme tilnærmingen ser ut til å ha redusert virkningen av behandlingen, og var antakelig grunnen til at britisk og amerikansk praksis fikk forskjellige utfall.

Bistå slik at folk holder seg til den tildelte behandlingen

Forskjeller i intendert og faktisk behandling kan skje på andre måter, noe som kan komplisere fortolkningen av behandlingsstudier. Forskningsdeltakere skal ikke nektes medisinsk nødvendig behandling. Når man håper på en fordelaktig, men ennå ikke påvist effekt av en ny type behandling, og denne blir undersøkt i en rettferdig studie, skal derfor alle pasienter som deltar, få en forsikring om at de vil få en behandling som er effektiv og innarbeidet.

Hvis man i en studie vet hvilken behandling pasientene får, åpnes det for forutinntatthet på forskjellig vis. Det kan være at pasienter og leger føler at personer som er plukket ut til en "ny" behandling, har vært heldige, noe som gjør at de ubevisst overdriver fordelene med denne behandlingen. Motsatt kan både pasienter og leger føle at de som er

Testing Treatments – Hva virker?

plukket ut til å få "gammel" behandling, har vært uheldige, og denne skuffelsen kan medføre at de undervurderer eventuelle positive effekter. Vet leger hvem som får hva, kan de også gi pasienter som får "gammel" behandling, en annen behandling i tillegg for å tilby en slags kompensasjon for det de har gått glipp av med den nye og udokumenterte behandlingen. Å benytte slik tilleggsbehandling for pasienter i én gruppe, men ikke i en annen, forvansker evalueringen av den nye behandlingen. Det oppstår en risiko for at sammenlikningen blir skjev og resultatet villedende. En metode for å redusere forskjellene mellom sammenlikninger av intendert og faktisk behandling er å legge til rette for at ny og gammel behandling likner både i utseende, smak og lukt.

Dette gjøres når en behandling der man håper på en positiv effekt, sammenliknes med en behandling uten aktive ingredienser ("narremedisin" eller placebo). Den er utformet for å se ut, lukte, smake og kjennes som den "egentlige" behandlingen. Dette kalles "blinding" eller "maskering". Kan man oppnå "blinding" (i mange tilfeller er det umulig), vil pasientene i de to gruppene gjerne skille seg ut kun på ett område, nemlig om de er plukket ut til å få den nye behandlingen eller til bare å få placebo. Dermed vil helsepersonellet ha mindre mulighet til å si om deres pasienter har mottatt den nye behandlingen eller ikke. Dersom verken leger eller pasienter vet hvilken behandling som er gitt, kalles dette for "dobbelblindning". Som en konsekvens vil pasientene i de to gruppene ha lik motivasjon for å fortsette med behandlingene de er satt opp på, og det vil være større sjanse for at studie- og helsepersonell behandler alle pasientene på samme måte.

Ikke forutinntatt vurdering av behandlingsutfallet

Selv om en av grunnene til å bruke narremedisin i sammenlikning av behandlinger er for å hjelpe pasienter og leger til å holde seg til de behandlingene de er satt opp på, finnes det en annen og viktig grunn: En "blindtest" skal minske forutinntatthet når man måler behandlingsutfallet.

Blindtester i denne sammenheng har en interessant historikk. På 1700-tallet ønsket Ludvig XVI i Frankrike å få undersøkt Anton Mesmers påstand om at "animalsk magnetisme" (også kalt "mesmerisme") hadde positiv effekt. Kongen ville gjerne vite om virkningen skyldtes en "virkelig kraft" eller bare "sinnets illusjoner". I en test fikk personer med bind for øynene vite at de fikk animalsk magnetisme eller at de ikke fikk det, når det faktisk ofte var

Testing Treatments – Hva virker?

motsatt. Det var bare personer som hadde fått vite at de skulle få behandling, som rapporterte at de merket effektene av "behandlingen".

For enkelte behandlingsutfall, for eksempel overlevelse, er det svært lite sannsynlig med en forutinntatt evaluering siden det er liten tvil om at noen har dødd. Når man vurderer de fleste utfall, finnes det imidlertid et element av subjektivitet fordi resultatet også innbefatter pasientenes opplevelse av symptomer som smerte og angst. Personer kan ha individuelle grunner til at de foretrekker en av behandlingene. De kan for eksempel være mer mottakelige for signaler om mulige fordeler når de tror at en behandling er bra for dem, og mer tilbøyelige til å tilskrive skadelige virkninger fra en behandling som de engster seg for.

Under slike vanlige omstendigheter er det ønskelig at blinding inngår i rettfærdige forsøk. Det betyr at behandlingene som sammenliknes, skal virke som de er like. For eksempel i en undersøkelse av multippel sklerose-behandlinger, ble alle pasientene undersøkt av en lege som ikke visste om pasientene hadde fått de nye medisinene eller placebo (dvs. legen var "blindet"). Pasientene ble i tillegg undersøkt av en lege som visste hvilken gruppe pasientene var fordelt på (dvs. legen var "ublinded"). Evaluering utført av "blindede" leger antydte at den nye behandlingen ikke hadde positive effekter, mens evaluering utført av "ublindede" leger antydte at den nye behandlingen var positiv.⁸ Denne forskjellen tyder på at den nye behandlingen ikke var effektiv, og at hvis "ublindede" leger kjente til fordelingen, "så fant de det de trodde" eller håpet på. Generelt kan man si at jo større innslag av subjektivitet i evalueringen, desto mer ønskelig er det med blinding for å få en korrekt konklusjon.

Enkelte ganger er det også mulig å la pasientene være uvitende om de er blitt operert eller ikke. En slik studie ble gjort av pasienter med osteoartritt i kneet. Det var tilsynelatende ingen fordel å gjennomskylle det syke leddet i form av et kirurgisk inngrep når dette ble sammenliknet med å utføre et lite snitt i huden over kneet under bedøvelse og "late som" man hadde gjennomført en skylling av leddhulen.⁹

Ofta er det rett og slett umulig å holde pasienter og leger uvitende om hvilken behandling som er hva. Det gjelder for eksempel når man sammenlikner operasjon og bruk av et medikament, eller når et medikament har en karakteristisk bivirkning. Men også i de tilfellene der forutinntatthet kan snike seg inn, for eksempel når man skal finne en dødsårsak

Testing Treatments – Hva virker?

eller vurdere et røntgenbilde, kan dette unngås ved at utfallet vurderes av personer som ikke vet hvilken behandling enkeltpasienter har fått.

Bange anelser om uforutsette negative effekter

Hvordan det oppstår forutnelser om uforutsette negative effekter

Helsepersonell eller pasienter er ofte de første til å få mistanke om uforutsette effekter av en behandling, det være seg gode eller dårlige.¹⁰ De kliniske studiene som er en forutsetning for å få markedsføringslisens, omfatter bare noen få hundre eller tusen mennesker som blir behandlet i løpet av få måneder, og derfor er det sannsynlig at bare forholdsvis kortsiktige og hyppige bivirkninger kan fanges opp i dette stadiet. Sjeldne bivirkninger eller bivirkninger som trenger lengre tid på å utvikle seg, blir ikke oppdaget før behandlingen er blitt mer utbredt over et lengre tidsrom og i større pasientgrupper.

I stadig flere land, blant annet i Storbritannia, Nederland, Sverige, Danmark og USA, finnes det ordninger som gjør at klinikere og pasienter kan rapportere inn antatt negative reaksjoner på medikamenter, som deretter kan undersøkes systematisk.¹¹ Selv om disse rapporteringsprosedyrene ikke har vært spesielt vellykket når det gjelder å kartlegge viktige negative reaksjoner på medikamenter, finnes det eksempler på at det er skjedd. Da det kolesteroldempende medikamentet rosuvastatin ble lansert i Storbritannia i 2003, ble det snart rapportert om en alvorlig, sjelden og uventet negativ effekt på muskler, såkalt rbdomyolyse. Denne tilstanden bryter ned muskler raskt, og stoffer fra nedbrytningsprosessen kan føre til alvorlig nyresvikt. Videre undersøkelser bidro til å påvise at pasienter med størst risiko for slike komplikasjoner var de som fikk høye doser av medikamentet.

Å undersøke forutnelser om uforutsette effekter

Bange anelser om negative effekter viser seg ofte å være falsk alarm.¹⁰ Hvordan kan en forutnelse om en uventet behandlingseffekt bli undersøkt for å finne ut om de antatte effektene er reelle? Slike undersøkelser må følge de samme prinsippene som når man vil kartlegge forventede ønskelige effekter. Det betyr å unngå forutinntatte sammenlikninger, sørge for at "likt blir sammenliknet med likt" og studere et tilstrekkelig antall tilfeller.

Yellow card-ordningen

Yellow card-ordningen ble igangsatt i Storbritannia i 1964 etter at thalidomid-tragedien synliggjorde hvor viktig det er å følge opp problemer som oppstår i etterkant av en medikamentlisensiering. Rapporter blir sendt til Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), som så analyserer resultatene. Årlig mottar MHRA mer enn 20 000 rapporter om mulige bivirkninger. Opprinnelig var rapporteringen forbeholdt leger, men senere ble sykepleiere, farmasøyter, administrativt helsepersonell, tannleger, radiografer og optometrikere oppmuntret til å gjøre det samme. Fra 2005 har pasienter og helsepersonell blitt spurt om de kan rapportere antatt mistenkelige reaksjoner. Rapporter kan legges inn online på www.yellowcard.gov.uk, sendes i posten eller oppgis pr. telefon.

En pasient oppsummerte sine erfaringer slik: "Det gir en følelse av kontroll å kunne rapportere om bivirkninger gjennom Yellow Card-ordningen. Da kan du rapportere direkte uten å måtte vente på at travelt helsepersonell skal gjøre det ... Pasientene settes i sentrum. Ordningen er et kvantesprang for pasientinvolvering; det staker ut en ny vei og indikerer en enorm holdningsendring."

Bowser, A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. I: Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know. London: MHRA, 2008. Tilgjengelig på www.mhra.gov.uk

Som for ønskede effekter, er det lettere å oppdage og bekrefte uforutsette effekter som er dramatiske, enn de som er mindre oppsiktsvekkende. Hvis uforutsette utfall er sjeldne, men forekommer ganske ofte etter bruk av én behandlingsmetode, vil normalt både leger og pasienter bli slått av at noe er galt. Mot slutten av 1800-tallet fikk den sveitsiske kirurgen Theodor Kocher vite av en allmennlege at en av jentene som han hadde fjernet skjoldbruskkjertelen på noen år tidligere, var blitt matt og sløv. Da han undersøkte dette tilfellet og andre typer strumapasienter han hadde operert, oppdaget han at dette inngrepet hadde ført til kretinisme og myxødem – sjeldne og alvorlige komplikasjoner som skyldes mangel på hormoner som produseres i kjertelen, noe vi nå vet.¹² De uforutsette effektene av thalidomid (se kapittel 1, s. 4-5) var noe som ble mistenkt og bekreftet fordi koblingen

Testing Treatments – Hva virker?

mellom medikamentbruk under svangerskapet og barn født uten lemmer var dramatisk. Slike misdannelser var omtrent ukjent tidligere.

Mindre dramatiske uforutsette effekter kan enkelte ganger oppdages i randomiserte studier som i utgangspunktet var utformet for å sammenligne fordeler ved to ulike behandlingsmetoder. En randomisert sammenlikning mellom to typer antibiotika gitt til nyfødte for å hindre infeksjoner, viste at et av medikamentene påvirket kroppens nedbryting av bilirubin, som er et avfallsprodukt fra leveren. Økningen av dette avfallsproduktet i blodet førte til en hjerneskade hos babyer som var blitt behandlet med et av de antibiotikaene som ble sammenliknet.¹³

Noen ganger kan videre analyser av tidligere utførte randomiserte studier avdekke mindre dramatiske negative effekter. Etter at det ble påvist at medikamentet diethylstilboestrol, som ble gitt til gravide kvinner, forårsaket kreft hos døtrene til noen av dem, spekulerte man på om det fantes andre mulige negative virkninger. Disse ble kartlagt ved å kontakte sønner og døtre til kvinner som hadde deltatt i kontrollerte undersøkelser. Oppfølgingsstudiene påviste misdannelser i genitaliene (kjønnsorganene) og infertilitet både hos menn og kvinner. Da man i senere tid fikk mistanke om at rofecoxib (Vioxx), et nytt middel mot leddgikt, kunne føre til hjerteinfarkt, viste en mer detaljert gjennomgang av resultatene i relevante randomiserte studier at medikamentet faktisk hadde denne negative effekten (se kapittel 1, s. 5-7).¹⁴

Når man gransker bange anelser om mulig uforutsette negative effekter, er det naturlig nok ønskelig at man følger opp pasienter som har deltatt i randomiserte undersøkelser, for å forsikre seg om at likt blir sammenliknet med likt. Det er dessverre sjelden mulig med mindre det er tilrettelagt for dette i forkant.

Det ville vært mindre krevende å undersøke forutanelser om mulige uheldige effekter av en behandling hvis man rutinemessig sørget for å registrere kontaktopplysninger til deltakere i randomiserte undersøkelser. Da kunne de bli kontaktet og gi mer informasjon om sin helsetilstand.

Det er enklere å undersøke antatte negative effekter av en behandling dersom de gjelder et helt annet helseproblem enn behandlingen er gitt for.¹⁵ Da for eksempel dr. Spock anbefalte at babyer bør legges på magen når de skal sove, gjaldt dette *alle* babyer, ikke bare dem man trodde var mer enn gjennomsnittlig utsatt for krybbedød (se kapittel 2, s. 13-14). Manglende kobling mellom anbefalingen ("legg babyer på magen når de skal sove") og den

Testing Treatments – Hva virker?

antatte konsekvensen av anbefalingen (krybbedød) bidro til å styrke konklusjonen at den observerte forbindelsen (assosiasjonen) mellom anbefaling og konsekvens faktisk gjenspeilte årsak og virkning.

Derimot er det en mye større utfordring å undersøke en mistanke om at medikament mot depresjon gir økning i selvmordstanker (som ofte følger en depresjon). Med mindre det finnes randomiserte sammenlikninger mellom de aktuelle medikamentene og andre behandlinger mot depresjon, er det vanskelig å trekke konklusjonen at mennesker som har eller ikke har tatt medikamentene, er tilstrekkelig like til å foreta en pålitelig sammenlikning.¹⁶

Hovedpunkter

- Rettferdige tester er nødvendig. Hvis ikke vil vi noen ganger konkludere med at medisinske behandlinger er nyttige når de ikke er det, og omvendt.
- Sammenlikninger er en grunnleggende forutsetning for alle rettferdige tester.
- Når man sammenlikner behandlingsmetoder (eller en behandlingsmetode med ingen behandling), er prinsippet om å sammenlikne likt med likt helt avgjørende
- Det er viktig å forsøke å begrense forutinntatthet når behandlingsutfall skal vurderes

7 Ta hensyn til tilfeldighetenes spill

Tilfeldigheter og loven om store tall

Pålitelig kunnskap om behandlingseffekt avhenger av at man forebygger systematiske feil eller bias (og at man tar hensyn til bias som ikke har vært til å unngå). Så lenge disse kjennetegnene på en rettferdig test ikke er oppfylt kan ikke videre bearbeiding av forskningsresultatene hjelpe deg med å bli kvitt problemene og de farlige – av og til dødelige – konsekvenser av dette (se kapittel 1 og 2). Selv om man lykkes med å redusere risiko for systematiske feilkilder kan man fortsatt villedes av tilfeldighetenes spill.

Alle innser at det ikke er helt uvanlig å få en «rekke» med fem eller flere mynt eller kron etter hverandre når en mynt kastes gjentatte ganger. Og alle forstår at jo flere ganger du kaster mynten, desto mer sannsynlig er det at du vil ende opp med et ganske likt antall kron og mynt.

Ved sammenlikning av to behandlinger kan en observert forskjell gjenspeile tilfeldighetenes spill. La oss si at 40 % av pasientene dør etter behandling A. Til sammenlikning dør 60 % av en gruppe tilsvarende pasienter etter behandling B. Tabell 1 viser hva du kan forvente dersom 10 pasienter gjennomgår hver av de to behandlingstypene. Forskjellen i antall dødsfall mellom de to behandlingene er uttrykt som et "risikoforhold" (risiko ratio). Risikoforholdet i dette eksemplet er 0,67.

Er det fornuftig å konkludere med at behandling A er bedre enn behandling B hvis du baserer deg på så små tall? Antakelig ikke. Det kan være helt tilfeldig at noen personer ble bedre i den ene gruppen og ikke i den andre. Hvis sammenlikningen ble gjentatt i andre små pasientgrupper, kunne tilfeldigheter ført til at antallet som døde i hver gruppe ble reversert (6 og 4), eller var likt (5 og 5), eller også kunne forholdstallet vært et annet.

Testing Treatments – Hva virker?

	Behandling A	Behandling B	Risikoforhold (A:B)
Antall som døde	4	6	(4:6 =) 0,67
Av (totalt)	10	10	

Tabell 1. Gir denne lille studien et pålitelig estimat (anslag) over forskjellen mellom behandling A og behandling B?

Hva ville du forventet å finne dersom nøyaktig samme pasientandel døde i hver behandlingsgruppe (40 % og 60 %) etter at 100 pasienter hadde fått hver av de to behandlingene (tabell 2)? Selv om målet for forskjellen (risikoforholdet) er akkurat det samme (0,67) som i tabell 1, er 40 dødsfall sammenliknet med 60 en mer overbevisende forskjell enn 4 sammenliknet med 6, og det er mindre sannsynlig at den gjenspeiler en ren tilfeldighet. For å unngå å bli lurt av tilfeldige feil er altså trikset å basere konklusjonene på et stort nok antall pasienter som dør, blir dårligere eller bedre, eller har en uforandret tilstand. Noen ganger kalles dette for "loven om store tall".

	Behandling A	Behandling B	Risikoforhold (A:B =)
Antall som døde	40	60	(40:60 =) 0,67
Av (totalt)	100	100	

Tabell 2. Gir denne middels store studien et pålitelig estimat (anslag) over forskjellen mellom behandling A og behandling B?

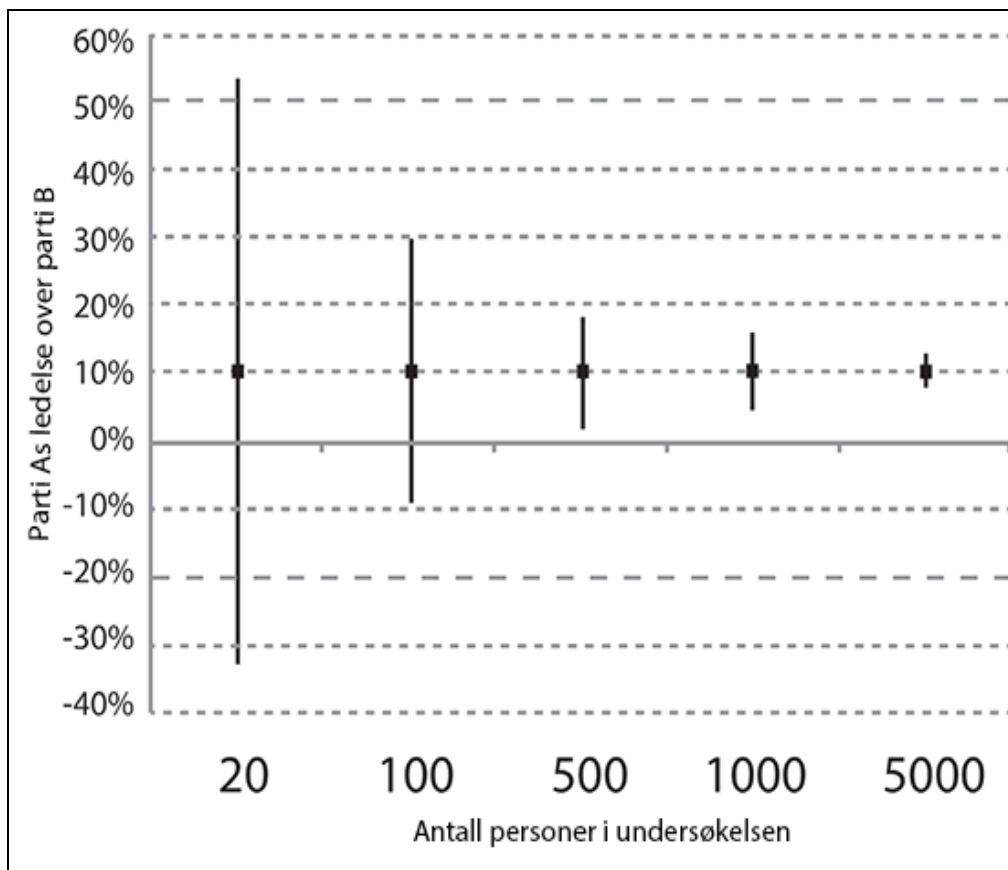
Vurdering av hvor mye tilfeldigheter påvirker rettfærdige tester

Tilfeldigheter kan få oss til å begå to typer feil når vi skal fortolke resultatene av rettfærdige behandlingssammenlikninger: vi kan konkludere med at det foreligger forskjeller i behandling utfallet som faktisk ikke eksisterer, eller også kan vi tro at det ikke er forskjeller selv om de virkelig finnes. Jo flere observasjoner vi gjør, desto mindre er sannsynligheten for å bli villedet av tilfeldigheter.

Sammenlikninger kan ikke gjøres for alle som har fått eller kommer til å få behandling for en aktuell tilstand. Det vil derfor aldri være mulig å finne den "sanne forskjellen" mellom behandlingsmetoder. Studier gir i stedet velkvalifiserte gjetninger om hva de sanne forskjellene er.

Testing Treatments – Hva virker?

Påliteligheten i estimerte forskjeller angis ofte ved bruk av ”konfidensintervall” (confidence interval = CI). Det er overveiende sannsynlig at den sanne forskjellen befinner seg innenfor det angitte konfidensintervallet. De fleste mennesker er allerede kjent med hva et konfidensintervall er, selv om ordet i seg selv kan være ukjent. For eksempel kan en meningsmåling i forkant av et politisk valg rapportere at parti A ligger 10 prosentpoeng foran parti B, men rapporten vil da ofte opplyse om at forskjellen mellom partiene kan være så liten som 5 poeng eller så stor som 15 poeng. Dette ”konfidensintervallet” angir at den reelle forskjellen mellom partiene sannsynligvis befinner seg et sted mellom 5 og 15 prosentpoeng. Jo flere mennesker som deltar i meningsmålingen, desto mindre usikkerhet knytter det seg til resultatet, og konfidensintervallet blir følgelig smalere.



95 % konfidensintervallet (KI) for forskjellen mellom parti A og parti B blir smalere når antall deltakere i meningsmålingen øker.

Akkurat som man kan fastsette graden av usikkerhet rundt en estimert forskjell i andelen velgere som støtter to politiske partier, kan man også fastsette graden av usikkerhet knyttet til en estimert forskjell i andelen pasienter som blir bedre eller dårligere etter to typer

Testing Treatments – Hva virker?

medisinsk behandling. Her gjelder det samme: Jo flere pasienter man sammenlikner – la oss si antall som blir friske etter et hjerteinfarkt – desto smalere blir konfidensintervallet som omgir estimatet for behandlingsforskjellen. Dess smalere konfidensintervall, desto bedre.

Et konfidensintervall følges gjerne av en indikasjon på hvor sikre vi kan være på at den sanne verdien ligger innenfor det angitte området. Et 95 % konfidensintervall betyr for eksempel at vi kan være 95 % sikre på at den sanne verdien av det som estimeres ligger innenfor konfidensintervallets bredde. Det betyr at det er 5 % (5 av 100) sjanse for at den sanne verdien ligger utenfor intervallet.

Hva betyr "signifikant forskjell" mellom behandlinger?

Dette er et vanskelig spørsmål, for "signifikant forskjell" kan ha flere betydninger. Det kan vise til en forskjell som har en praktisk betydning for pasienten. Når forfattere av forskningsrapporter skriver at de finner en "signifikant forskjell", refererer de imidlertid ofte til "statistisk signifikans". Og "statistisk signifikante forskjeller" er ikke nødvendigvis "signifikante" eller viktige i den alminnelige betydningen av ordet. En forskjell mellom behandlinger som sannsynligvis ikke skyldes tilfeldigheter – "en statistisk signifikant forskjell" – kan ha liten eller ingen praktisk betydning.

Ta eksempelet med en systematisk oversikt over randomiserte forsøk som sammenliknet erfaringene til titusener av friske menn som tok en aspirin daglig med titusener av friske menn som ikke tok tablettene. Oversikten viser en lavere prosentandel med hjerteinfarkt hos dem som tok aspirin. Forskjellen er "statistisk signifikant", og det er dermed lite sannsynlig at forskjellen skyldes tilfeldigheter. Det betyr ikke nødvendigvis at forskjellen har praktisk betydning. Hvis faren for at en frisk mann rammes av hjerteinfarkt allerede er svært liten, kan det være grunnløst å ta et medikament for at faren skal bli enda mindre, særlig siden aspirin har kjente bivirkninger. Noen av disse, for eksempel blødninger, kan føre til dødsfall.¹ På bakgrunn av dokumentasjonen fra den systematiske oversikten kan vi anslå at dersom 1000 menn tar aspirin daglig i ti år, vil fem av dem unngått hjerteinfarkt i løpet av den perioden mens tre vil få alvorlige blødninger.

Hva betyr egentlig "statistisk signifikant"?

"For å være ærlig, så er begrepet problematisk. Det kan for eksempel fortelle oss om forskjellen mellom et medikament og placebo (narremedisin), eller forskjeller i forventet levealder mellom to grupper av personer, bare er et resultat av tilfeldigheter ... Det betyr at en forskjell i den størrelsesordenen som er observert, sannsynligvis ikke er et resultat av tilfeldigheter alene.

Statistikere bruker standardnivåer av "usannsynlig". Vanligvis bruker de signifikant på 5 %-nivå (skrives enkelte ganger som $p = 0,05$). I dette tilfellet anses forskjellen å være "signifikant" fordi sannsynligheten er mindre enn 1 til 20 for at den vil forekomme hvis det bare er tilfeldigheter som spiller inn."

Spiegelhalter D, sitert i: Making Sense of Statistics. 2010.

www.senseaboutscience.org

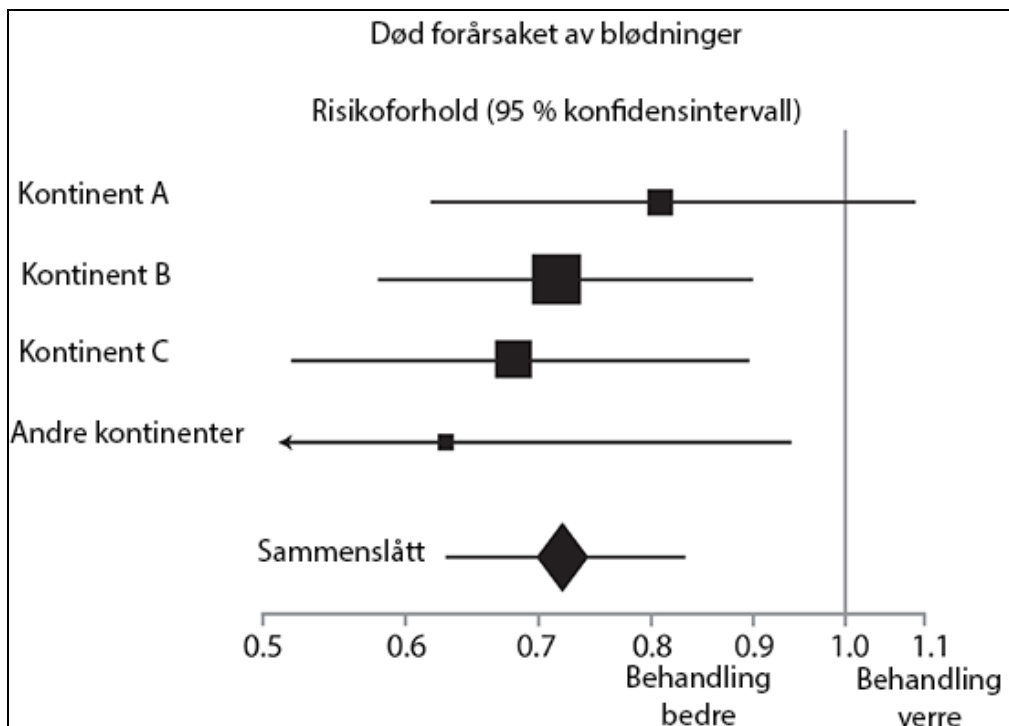
Store nok antall i rettferdige forsøk

Når man prøver ut medisinske behandlinger er det av og til mulig å få tak i et tilstrekkelig antall deltakere ved å rekruttere deltakere fra ett eller to forskningssentre. For å fastslå hvordan en behandling påvirker sjeldne hendelser som død, er det ofte nødvendig å invitere pasienter fra mange forskningssentre og i mange land for å få pålitelig dokumentasjon. Da 10 000 pasienter i 13 land deltok i en studie, ble det for eksempel påvist at personer med alvorlige hodeskader som fikk steroider – en behandling som har vært brukt i mer enn 30 år – kunne dø av behandlingen.² En annen rettferdig sammenligning som ble organisert av det samme forskerteamet omfattet 20 000 pasienter i 40 land, viste at et enkelt og rimelig medikament kalt tranexamsyre reduserte dødeligheten av blødninger etter skader.³ Disse studiene ble utformet med tanke på å redusere risiko for systematiske feilkilder (bias) og for å redusere usikkerheten forårsaket av tilfeldigheter. Studiene er derfor eksemplariske i den forstand at de gir dokumentasjon av høy kvalitet med stor relevans for helseinstitusjoner

Testing Treatments – Hva virker?

over hele verden. I en spørreundersøkelse gjort av *BMJ* ble den andre av disse randomiserte studiene faktisk kåret til den viktigste studien i 2010.

Figuren nedenfor baserer seg på data som det prisbelønte teamet har gitt oss, og illustrerer hvorfor det er viktig å basere anslag for behandlingseffekter på mest mulig informasjon for ikke å bli villedet av tilfeldigheter. Diamanten nederst i figuren står for totalresultatet av tranexamsyre-forsøket. Den viser at legemidlet reduserer dødsfall etter blødninger med nesten 30 % (risikoforholdet er akkurat over 0,7).



Effekten av tranexamsyre på død hos traumepasienter med signifikante blødninger, samlet og etter deltakernes kontinent (upubliserede data fra CRASH-2: *Lancet* 2010;376:23-32).

Det samlede resultatet er det mest pålitelige anslaget over effekten av dette medikamentet, selv om anslaget fra forskningsentre på kontinent A antyder en mindre dramatisk effekt (som ikke er statistisk signifikant og sannsynligvis er en underestimert effekt). Anslaget fra forskningsentre på "andre kontinenter" antyder en mer oppsiktsvekkende effekt (som sannsynligvis er et overestimert).

På lignende måte som betydningen av tilfeldige feil kan reduseres ved å slå sammen data fra flere forskningsentre i én internasjonal studie, kan resultater fra studier som ligner hverandre slås sammen statistisk – en metode som kalles "meta-analyse" (se også kapittel

Testing Treatments – Hva virker?

8). Statistikere har utarbeidet metoder for meta-analyse i en årrekke, men det var først på 1970-tallet at bruken bredte om seg. Samfunnsvitere i USA var de første til å ta i bruk meta-analyser, og deretter fulgte medisinske forskere. Mot slutten av det 20. århundre var meta-analyser allment akseptert som et viktig element i det å gjennomføre rettfærdige sammenlikninger.

I fem forskjellige land ble det for eksempel igangsatt separat finansierte studier for å besvare et 60 år gammelt spørsmål: Hvilket oksygennivå bør premature barn ha i blodet for å øke sannsynligheten for å overleve uten alvorlige funksjonshemninger? Hvis oksygennivået er for høyt, kan barna bli blinde; er oksygennivået for lavt, kan barna dø eller utvikle cerebral parese. Fordi ulike oksygennivåer antakelig bare medfører moderate forskjeller selv blant disse skjøre spedbarna, trengs mange deltakere for å oppdage forskjellene. Forskergruppene som var ansvarlig for hver av de fem studiene, ble derfor enige om å slå sammen dokumentasjonen fra sine respektive studier for å kunne gi et mer pålitelig anslag enn det som var mulig ut fra hver enkelt studie alene.⁴

Hovedpunkt

- Vi må ta hensyn til tilfeldighetenes spill (muligheten for tilfeldige feil) når vi vurderer hvor stor tillit vi kan ha til dokumentasjonen som foreligger

8 Evaluering av all relevant og pålitelig dokumentasjon

Er det noen ganger nok med én studie?

Det korte svaret er "nesten aldri". Én enkelt rettferdig sammenlikning er svært sjelden nok til å avgjøre hvilken behandlingsmetode man bør velge, men det kan skje. Et slikt sjeldent eksempel er studien som viser at man kan avverge død ved å ta aspirin under hjerteinfarkt.¹ Et annet eksempel er studien som viser at steroider er dødelig når det blir gitt til mennesker med akutt traumatisk hodeskade (se nedenfor og kapittel 7, s. 88-90). Et tredje eksempel er kartleggingen av koffein som er det eneste kjente middelet til å forhindre cerebral parese hos prematurfødte barn (se kapittel 5, s. 57-78). Vanligvis er imidlertid én enkelt studie en av flere sammenlikninger som undersøker samme eller liknende problemstillinger.

Dokumentasjon fra enkeltstudier bør derfor sees i sammenheng med resultater fra andre liknende studier.

En av pionérene på rettferdige studier er den britiske statistikeren Austin Bradford Hill som i 1960-årene hevdet at forskningsrapporter skulle besvare fire spørsmål:

- Hvorfor gjennomførte du studien?
- Hva gjorde du?
- Hva fant du?
- Og hva betyr egentlig svarene?

Disse nøkkelspørsmålene er like relevante i dag, selv om de altfor ofte blir tillagt for liten vekt eller også fullstendig oversett. Svaret på det siste spørsmålet – hva betyr svaret? – er spesielt viktig siden det kan påvirke avgjørelser om behandlingsmetoder og fremtidig forskning.

Hvorfor igangsatte du studien?

”Få prinsipper er mer grunnleggende når det gjelder den vitenskapelige og etiske berettigelsen av klinisk forskning enn at studier stiller spørsmål som det er viktig å få svar på, og at spørsmålene utformes slik at de får frem meningsfulle svar. En forutsetning for begge disse målsettingene er at man kartlegger tidligere relevant forskning på en skikkelig måte... En ufullstendig framstilling av eksisterende dokumentasjon vil bryte den underliggende etiske kontrakten med studiedeltakerne om at deres opplysninger er nødvendige og kan være nyttig for andre.”

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.

Ta eksemplet med å gi steroider til kvinner som forventes å føde for tidlig, en behandlingsform som er både kortvarig og billig. Den første rettfærdige testen av denne behandlingen ble rapportert i 1972, og viste redusert sannsynlighet for at babyer ville dø hvis mødrene fikk steroider. Ti år senere var det gjennomført flere studier, men disse var små og viste forvirrende enkeltresultater fordi ingen hadde gått systematisk til verks og undersøkt hva som fantes av liknende studier fra tidligere. Hadde de gjort en slik gjennomgang ville de sett overbevisende dokumentasjon på at medikamentet hadde positiv effekt, men det ble ikke gjort før i 1989. I mellomtiden var fødselsleger, jordmødre, barneleger og sykepleiere ikke klar over at behandlingen var så effektiv. Følgelig hadde titusenvis av premature barn måttet lide og dø helt unødvendig.²

For å besvare spørsmålet ”Hva betyr det?”, må dokumentasjon fra én rettfærdig test fortolkes i lys av dokumentasjon fra andre liknende studier. Å rapportere nye resultater uten systematisk å fortolke dem i lys av annen relevant dokumentasjon kan forsinke kartleggingen av nyttige og skadelige virkninger i tillegg til å medføre unødvendig forskning.

Å sammenfatte forskning

For mer enn hundre år siden kommenterte lord Rayleigh, president for British Association for the Advancement of Science, behovet for å se nye forskningsresultater i lys av annen relevant dokumentasjon:

”Hvis forskning, slik det enkelte ganger antas, ikke består av annet enn arbeidskrevende innsamling av fakta, vil den snart bli stående på stedet hvil og rett og slett bli knust av sin egen vekt ... To prosesser må derfor pågå parallelt: registrering av nytt materiale og sammenstilling og assimilering av det gamle. Siden begge deler er helt nødvendig, kan vi spare oss for diskusjonen om hvilken av dem som er viktigst ... De arbeidene som fortjener størst anerkjennelse, men som nok dessverre ikke får det, er de som lar oppdagelser og forklaringer gå hånd i hånd. Arbeid som ikke bare presenterer nye fakta, men som også påpeker hvordan nye fakta forholder seg til de gamle.”

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: s. 3-23.

Systematisk oversikt over all relevant og pålitelig dokumentasjon

Det er lett å fastslå at resultatet av en bestemt studie bør vurderes i lys av annen relevant og pålitelig dokumentasjon, men i praksis byr dette på mange utfordringer. Oversikter er viktige fordi man skal kunne stole på dem. Det betyr at de må utarbeides på en systematisk måte, hvis ikke kan de bli villedende.

Viktigheten av systematiske oversikter

"Systematiske oversikter og meta-analyser er blitt stadig viktigere innen helsesektoren. Klinikere leser dem for å holde seg oppdatert innen sitt fagfelt, og de blir ofte brukt som utgangspunkt for praktiske behandlingsveiledninger og -retningslinjer (guidelines). Institusjoner som finansierer forskning krever av og til at det utarbeides systematisk oversikter for å forsikre seg om at ytterligere forskning er nødvendig, og noen medisinske tidsskrift beveger seg i samme retning. Som med all forskning vil verdien av en systematisk oversikt avhenge av hva som ble gjort, hvilke funn som ble gjort og hvor tydelig rapporteringen er. I likhet med andre publikasjoner varierer kvaliteten på rapporteringen i systematiske oversikter, noe som begrenser lesernes mulighet til å vurdere deres styrker og svakheter."

Mother D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.

Systematiske oversikter kan komme til ulike konklusjoner selv om de tar for seg problemstillinger som tilsynelatende er like. Noen ganger kan dette forklares av hårfine forskjeller mellom problemstillingene eller av at forskerne brukte ulike metoder. Andre ganger har forskerne fordreid fremstillingen av konklusjonene. Det er derfor viktig å finne systematiske oversikter som omhandler akkurat de spørsmålene som vi er interessert i, og som synes å være godt gjennomført med tanke på å redusere betydningen av systematiske og tilfeldige feilkilder feil. Systematiske oversikter må også presentere ærlige konklusjoner som overensstemmer med dokumentasjonen som foreligger.

Redusere skjevhet (bias) i systematiske oversikter

I enkeltstudier kan systematiske feilkilder (bias) bidra til fordreide resultater og feilaktige konklusjoner, men akkurat det samme kan skje i systematiske oversikter. For eksempel kan forskere ganske enkelt "plukke" de studiene som de vet støtter opp om den behandlingen de ønsker å fremme.

Testing Treatments – Hva virker?

For å unngå slike problemer skal det, på samme måte som for enkeltstudier, lages planer for gjennomføring av systematiske oversikter som nedfelles i en forskningsprotokoll. Protokollen må tydeliggjøre hva forskerne vil foreta seg for å redusere betydningen av systematiske og tilfeldige feilkilder. Dette omfatter spesifisering av hvilke behandlingsspørsmål oversikten skal omhandle; hvordan aktuelle studier skal identifiseres; hva som gjøres for å minimere risiko for systematiske feil (bias) i utvelgingsprosessen og hvordan dataanalysene skal gjennomføres.

Identifisere all relevant dokumentasjon for systematiske oversikter

Å identifisere all relevant forskning for systematiske oversikter – uavhengig av de aktuelle rapportenes språk og format – er alltid en utfordrende oppgave, ikke minst fordi noe av denne dokumentasjonen ikke er offentliggjort. Underrapportering skyldes først og fremst at forskere ikke har skrevet eller sendt inn rapporter om egen forskning til publisering fordi de var skuffet over resultatet. Og legemiddelfirmaer holder tilbake studier som ikke er gunstige for deres produkter. Tidsskrifter har også bidratt til slik skjevhet ved å avslå publisering på bakgrunn av at resultatene ikke oppfattes som "spennende" nok.³

Publikasjonsskjevhet er både uvitenskapelig og uetisk, og det er nå en utbredt oppfatning at dette representerer et alvorlig problem. Særlig kan personer som prøver å finne ut hvilken behandling de vil ta, risikere å bli feilinformert, for mens studier som viser "skuffende" eller "negative" resultater ofte ikke blir publisert, har studier med spennende resultater en tendens til å bli "overrapportert".

Omfanget av publikasjonsskjevhet er forbløffende: Minst halvparten av alle kliniske forsøk blir aldri rapportert i sin helhet, og underrapporteringen gjelder både store og små kliniske studier. En av kontrollmekanismene som er satt opp for å fikse dette problemet har vært å etablere ordninger der kliniske forsøk kan registreres før igangsetting for så å oppmuntre forskere til å publisere protokoller for sine studier.³

Publikasjonsskjevheter kan faktisk få dødelige følger. All ære til en gruppe britiske forskere som i 1993 bestemte seg for å rapportere resultatene av en klinisk studie som ble gjort 13 år tidligere. Dette gjaldt et nytt medikament for å redusere unormal hjerterytme hos pasienter som hadde hatt hjerteinfarkt. Ni pasienter døde etter å ha tatt medikamentet, mens bare én døde i kontrollgruppen. "Da vi gjennomførte vår studie i 1980", skriver de, "trodde vi at den økte dødeligheten i medikamentgruppen skyldtes tilfeldigheter ...

Testing Treatments – Hva virker?

Utviklingen av medikamentet lorainid ble stoppet av kommersielle grunner, og denne studien ble derfor aldri publisert; den er i dag et godt eksempel på 'publikasjonsskjevhet'. Resultatene som er beskrevet her ... kunne gitt et tidlig varselsignal om at problemer var i vente."⁴ "Problemer i vente" som de refererte til, var at liknende medikamenter forårsaket titusenvis av for tidlige dødsfall hvert eneste år bare i USA, mens de var på høyden av sin utbredelse (se kapittel 2, s. 14-15).⁵

Markedsbasert medisin

"Interne rapporter fra legemiddelindustrien antyder at dokumentasjon om deres produkter som er offentlig tilgjengelig, ikke alltid gir en nøyaktig gjengivelse av underliggende data. Bransjen og dens kommunikasjonsbyråer fastslår at publisering i medisinske tidsskrifter først og fremst skal tjene egne markedsinteresser. Nedtoning og fordreining av negative data samt "skyggeskriving" [se kapittel 10, s. 123-124] brukes som verktøy for å sørge for at publisering i medisinske tidsskrifter i størst mulig grad understøtter salg av produkter, og sykeliggjøring av vanlige tilstander og markedsinndeling av leger brukes for å maksimere overskuddet. Vi mener at selv om evidensbasert medisin er et nobelt ideal, er det den markedsbaserte medisinen som råder grunnen i dag."

Spielmanns 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. Tilgjengelig på internett: <http://tinyurl.com/Spielmanns>.

Redusere tilfeldighetenes spill i systematiske oversikter

I kapittel 7 (s. 89) forklarte vi hvordan påvirkningen av tilfeldigheter kan reduseres ved å slå sammen data fra andre liknende studier – en statistisk metode som kalles "meta-analyse". Vi brukte eksempelet med fem studier fra fem forskjellige land som ble organisert og finansiert hver for seg for å finne løsningen på den 60 år gamle gåten om hvor høyt oksygennivå premature barn måtte ha i blodet for å overleve uten alvorlige funksjonshemninger. Dette eksempelet illustrerte hvordan meta-analyser kunne planlegges *før* resultatene forelå, men

Testing Treatments – Hva virker?

de samme statistiske metodene kan også brukes *etter* at en gruppe liknende studier er gjennomført.

I 1974 lagde en svensk lege en systematisk oversikt over studier som sammenliknet resultater fra kirurgiske inngrep mot brystkreft med eller uten strålebehandling.⁶ Han oppdaget at i alle studiene var sannsynligheten større for at kvinner døde hvis de fikk strålebehandling. Da all dokumentasjon ble sammenfattet statistisk i en meta-analyse, ble det klart at denne økningen i dødelighet neppe skyldtes tilfeldigheter. Påfølgende og mer detaljerte analyser basert på dokumentasjon fra enkeltpasienter bekreftet at strålebehandlingen som ble brukt i den perioden førte til økt dødelighet.⁷ Da man innså dette, ble det utviklet en mer sikker praksis.

Hvordan egeninteresser og skjeve fremstillinger kan påvirke systematiske oversikter

Hva om de som utfører systematiske oversikter har underliggende egeninteresser som kan påvirke gjennomføringen eller fortolkningen av deres oversikt? Kanskje har oversiktsforfatterne fått penger fra selskapet som tok den nye behandlingen til utprøving. Da dokumentasjonen om virkningen av kjempenattlysolje på eksem ble gjennomgått viste det seg at oversiktsforfattere som hadde tilknytning til legemiddelprodusenten kom til mer entusiastiske konklusjoner enn dem som ikke hadde slike kommersielle bindinger (se kapittel 2, s. 14-15). Det er imidlertid ikke bare kommersielle interesser som kan føre til bias i oversiktsartikler. Vi har alle våre fordommer som kan påvirke oss – det gjelder både forskere, helsepersonell og pasienter.

Skuffende nok hender det at personer med underliggende egeninteresser utnytter bias for å få behandlinger til å framstå som bedre enn det de faktisk er (se også kapittel 10).⁸ Dette skjer når forskere - ofte av økonomiske grunner, men ikke alltid – overser eksisterende dokumentasjon med viten og vilje. De utformer, analyserer og rapporterer forskning for å kunne fremstille sine egne resultater i et bestemt lys. Dette skjedde i 1990-årene da legemiddelfirmaet som stod bak det anti-depressive legemiddelet Seroxat (paroxetin) holdt tilbake viktig dokumentasjon som antydte at medikamentet faktisk forsterket symptomer hos ungdommer slik at enkelte av disse unge pasientene overveide selvmord som løsning på sin depresjon.⁹

Testing Treatments – Hva virker?

Overrapportering er også et problem. Et fenomen som kalles "å skjære med ostehøvel" viser til at forskere tar resultatene fra ett enkelt forsøk (osten) og deler dem opp i flere rapporter uten at det fremgår at de individuelle rapportene ikke er uavhengige studier. På den måten kan én enkelt "positiv" studie presenteres som forskjellige artikler i flere tidsskrift å gi en skjev presentasjon av resultatene.¹⁰ Her igjen vil registrering av forsøk ved oppstart, med et unikt identifikasjonsnummer for hver studie, bidra til å redusere forvirringen som kan oppstå som følge av en slik praksis.

Hva kan skje hvis ikke all relevant og pålitelig dokumentasjon blir vurdert?

Rettferdig utprøving av behandlingsmetoder innebærer at man systematisk gjennomgår all relevant og pålitelig dokumentasjon for å finne ut hva som allerede er kjent, det være seg fra dyreforsøk eller annen laboratorieforskning, fra friske forsøkspersoner som nye behandlinger noen ganger blir utprøvd på, eller fra tidligere forskning som involverer pasienter. Hvis man unnlater å gjøre dette eller ikke gjør jobben grundig nok, kan konsekvensene bli alvorlige. Både pasienter generelt og personer som deltar i studier kan lide og enkelte ganger dø forgjeves, og man kaster bort verdifulle ressurser innen helsevesen og forskning.

Pasientskader som kan unngås

Anbefalte behandlingsformer for hjerteinfarkt slik de fremstod i lærebøker gjennom 30 år ble sammenliknet med dokumentasjon som kunne vært tatt med i betraktning dersom forfatterne hadde gjennomgått forskningsdokumentasjonen systematisk på dette tidspunktet.¹¹ Sammenlikningene viste at anbefalingene i lærebøkene ofte var gale fordi forfatterne ikke hadde gjort denne systematiske gjennomgangen. Konsekvensene var katastrofale. I enkelte tilfeller ble pasienter med hjerteinfarkt unndratt livreddende behandling (for eksempel blodproppopløsende medisin). I andre tilfeller fortsatte leger å anbefale behandlinger lenge etter at det var påvist at de var dødelige (for eksempel bruk av medisiner som reduserer unormal hjerterytme hos pasienter som har hatt hjerteinfarkt se ovenfor og kapittel 2, s 18-19).

Forskning er kumulativ, men forskere akkumulerer ikke dokumentasjon på en vitenskapelig måte

"Forskere har snakket om noe som heter 'kumulativ meta-analyse' i 25 år: Det du egentlig gjør da er å holde en meta-analyse for en bestemt behandling gående. Hver gang en ny studie er fullført, plotter du inn tallene for å få et oppdatert samlet resultat slik at du får en idé om hvilken retning resultatene peker i. Det som er mest nyttig er muligheten til å oppdage statistisk signifikante resultater så snart de avtegner seg, uten å risikere liv på ytterligere unødvendig forskning."

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. The Guardian, 10. mai 2008, s. 16.

Så lenge man unnlater å sammenfatte resultater av studier i systematiske oversikter etter hvert som ny dokumentasjon tilkommer så fortsetter pasientene å bli skadet. Blodsubstitutter som ikke trenger nedkjøling, eller kryssmatching, er selvfølgelig et attraktivt alternativ til ekte blod ved behandling av blødninger. Uheldigvis øker disse produktene risiko for hjerteinfarkt og død. En systematisk oversikt over randomiserte studier har siden slutten av 1990-tallet vist at farene kunne eller burde ha vært erkjent flere år tidligere enn de faktisk ble.¹²

Skader som kan unngås hos studiedeltakere

Å unnlate å vurdere all relevant og pålitelig dokumentasjon kan også resultere i skader hos personer som deltar i forskningsprosjekter; skader som kunne vært unngått. Forskere involverer seg fremdeles i og får tillatelse til å utføre studier som innebærer at man lar være å tilby behandling som er kjent for å være effektiv. Lenge etter at det fantes pålitelig dokumentasjon som viste at antibiotika til pasienter som gjennomgikk tarmoperasjon reduserte faren for å dø av komplikasjoner etter operasjonen, fortsatte forskere med sammenliknende studier der man unnlot å gi antibiotika til halvparten av pasientene som deltok. Siden forskerne lot være å oppsummere kjent kunnskap på en systematisk måte ble halvparten av deltakerne i studien frarøvet en behandling med kjent positiv virkning. Denne

Testing Treatments – Hva virker?

alvorlige unnlattelsessynden ble åpenbart oversett av organisasjonen som finansierte studien, og av de forskningsetiske komiteene som gjennomgikk protokollene og ikke stilte kritiske spørsmål.

Det er ikke bare pasienter med behov for behandling som kan utsettes for risiko hvis forskerne ikke vurderer allerede kjente effekter på en systematisk måte. Også frivillige deltakere som i utgangspunktet er friske kan bli skadet. Den første fasen av utprøvingen av noen nye medisiner består ofte i å prøve ut medisinen i en veldig liten gruppe med friske frivillige. I 2006 fikk seks unge frivillige menn injeksjon av en medisin som aldri før var blitt brukt på mennesker på en privat forskningsinstitusjon vest i London. De opplevde å få livstruende komplikasjoner – en av dem mistet både fingre og tær – i tillegg til at deres helse generelt ble satt på spill. Denne tragedien kunne antakeligvis ha vært unngått¹³ hvis rapporten om en kraftig reaksjon på en liknende medisin var blitt publisert,¹⁴ og hvis forskerne hadde gjort en systematisk gjennomgang av det man allerede kjente til om virkningen av slike medisiner.¹⁵ Hadde de gjort det, ville de kanskje ikke gått videre med studien overhodet, eller også kunne de gitt injeksjonen til én person om gangen i stedet for til alle samtidig. Dessuten burde og skulle de ha advart de friske, unge og frivillige forsøkspersonene om den potensielle risikoen.¹⁶

Bortkastede ressurser i helsevesen og forskning

Det å unnlate å lage systematiske oversikter over relevant og pålitelig forskning kan skade selv om pasienter og forsøkspersoner ikke blir skadet. Det kan nemlig føre til sløsing av midler innen helsevesen og helseforskning. På 1980- og 90-tallet deltok eksempelvis mer enn 8000 pasienter i flere undersøkelser av en ny medisin mot hjerneslag. Nederlandske forskere gjennomgikk resultatet av disse undersøkelsene systematisk og klarte ikke å finne gunstige effekter (se kapittel 10, s. 119-120).¹⁷ De bestemte seg deretter for å se på resultatene av dyreforsøk som var gjort med dette medikamentet tidligere. Heller ikke da var de ikke i stand til å finne gunstige effekter.¹⁸ Hvis de som var ansvarlige for dyreforsøkene og de kliniske forskerne hadde gjennomgått resultatet av studiene systematisk etter hvert som de kom, er det overveiende sannsynlig at tusenvis av pasienter ikke ville blitt forespurt å delta i de kliniske forsøkene. Dette kunne åpenbart ført til bedre ressursbruk innen slagbehandling, og studier med større relevans for å finne bedre behandlingsmetoder kunne blitt prioritert. Eksemplet er langt fra enestående.¹⁹

Kunne liv vært spart hvis dokumentasjonen ble gransket på forhånd?

"I en tragisk situasjon som kunne ha vært avverget, døde Ellen Roche, en sunn og frisk ung kvinne på 24 år, etter å ha inhalert et kjemisk stoff hun ble bedt om å ta. Hun var frivillig deltaker i en astmastudie ved Johns Hopkins University i juni [2001]. Inhaleringen førte til progressiv lunge- og nyresvikt. I etterkant av dødsfallet viste det seg at forskeren som ledet eksperimentet og den etiske komiteen som godkjente det, tilsynelatende hadde oversett en rekke signaler om risikoen ved kjemikaliet heksametonium som Roche ble bedt om å inhalere. Saken blir ikke mindre gripende av at kunnskap om den farlige effekten av kjemikaliet var lett tilgjengelig i den publiserte litteraturen. *The Baltimore Sun* konkluderte med at legen som overvåket forsøket, dr. Aliks Toggias, hadde forsøkt å finne negative effekter av medisinen, men at han begrenset søket til en mindre gruppe kilder, inkludert PubMed, som bare er søkbar tilbake til 1966. Artikler publisert på 1950-tallet som var referert i senere publikasjoner, advarte imidlertid mot lungeskader ved bruk av heksametonium."

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. Information Today 2001;18:51-4.

Rapporter om ny forskning burde starte og slutte med systematiske oversikter

Rapporten fra en studie²⁰ som undersøkte effekt av steroider til personer med akutte traumatiske hodeskader er et skoleeksempel på hvordan Bradford Hills fire spørsmål kan besvares. Forskerne forklarte at de igangsatte studien fordi deres systematiske oversikt over all eksisterende dokumentasjon viste vesentlig usikkerhet om effekten av denne velbrukte behandlingsmetoden, og at de satt på dokumentasjon som tydet på at bruken av behandlingsmetoden varierte. De rapporterte at de hadde registrert og publisert forskningsprotokollen for sin studie ved prosjektets start.

Instruksjoner til forfattere om å presentere sine forskningsresultater i sammenheng, gitt av redaktørene i det medisinske tidsskriftet The Lancet

Systematisk oversikt

Denne delen skal inneholde en beskrivelse av hvordan forfatterne har søkt etter dokumentasjon. Forfattere skal også fortelle hvordan de har vurdert kvaliteten på denne, dvs. hvordan de har foretatt utvalget og slått sammen dokumentasjonen.

Fortolkning

Her skal forfatterne slå fast hva deres studie tilfører dokumentasjonen totalt sett, når tidligere forskningsarbeider blir supplert med deres egen studie.

”Vi ber om at alle forskningsrapporter, uavhengig av om de er randomisert eller ikke, og som blir innsendt etter 1. august ... skal vurdere resultatene i lys av den totale dokumentasjonen som allerede foreligger i diskusjonsdelen av rapporten.”

Clark S, Horton R. Putting research in context revisited. Lancet 2010; 376:10-11.

De beskrev hvilke forholdsreglene de hadde tatt for å minimere risiko for systematiske feil, og hvordan de kontrollerte tilfeldighetenes spill ved å studere tilstrekkelig mange pasienter. De fremholdt at deres studie hadde vist at når steroider blir gitt til pasienter med alvorlige hodeskader, så øker sannsynligheten for at disse pasientene kommer til å dø.

Sist, men ikke minst, ga de leserne enkel tilgang til all nødvendig dokumentasjon for å forhindre tusenvis av dødsfall på grunn av denne utbredte behandlingen. Det gjorde de ved å oppdatere sin opprinnelige systematiske oversikt der de sammenholdt tidligere studier med den nye dokumentasjonen fra egen studie.

Testing Treatments – Hva virker?

Hovedpunkter

- En enkeltstudie gir sjelden nok dokumentasjon til å kunne rettlede i et valg mellom ulike behandlingsmetoder
- Vurdering av relative fortrinn ved ulike behandlingsmetoder bør baseres på systematiske oversikter over all relevant og pålitelig dokumentasjon
- I likhet med individuelle studier må det tas forholdsregler for å redusere villedende påvirkning fra systematiske og tilfeldige feilkilder
- Hvis man unnlater å ta hensyn til funnene i systematiske oversikter kan man bidra til pasientskader som kunne vært unngått og til bortkastet ressursbruk innen helsevesen og forskning

9 Kontroll av behandlingsstudier: til hjelp eller til hinder?

De forrige kapitlene har vist at en grundig vurdering av medisinske behandlingsmetoder gjøres for sjelden, og at det fortsatt er unødvendig usikkerhet i forhold til effekten av ulike behandlingsformer. Som nevnt i kapittel 5 finnes det fortsatt holdninger som aktivt hindrer helsepersonell og pasienter i å få økt kunnskap om virkningen av ulike behandlinger. Det er også slik at regulering av medisinsk forskning i de fleste land bidrar til å opprettholde problemet ved å insistere på et kunstig skille mellom forskning og behandling. Forskning anses å være risikofylt, og det er behov for streng styring. Rutinebehandling anses derimot å være mye mindre problematisk, selv om pasienter kan utsettes for risiko ved at de får utilstrekkelig evaluerte behandlinger eller behandlinger som ikke er evaluert i det hele tatt.

Hvem sier at medisinsk forskning er skadelig for helsen?

"De fleste diskusjoner om etikk i medisinsk forskning dreier seg om hvordan forskning burde kontrolleres. Men medisinsk forskning er på mange måter strengere regulert enn medisinsk praksis. Hvis man gjennomgår de utallige retningslinjene som finnes for medisinsk forskning, er det ikke rart om det skulle få deg til å tro at denne forskningen, i likhet med røyking, er nødt til å være helseskadelig."

*Hope T. Medical ethics: a very short introduction.
Oxford: Oxford University Press, 2004, s. 99.*

Hvorfor anses forskning som såpass risikabelt og noe som bør underlegges spesiell kontroll i motsetning til rutinebehandlinger (som har konsekvenser for langt flere pasienter)? Historisk er det dessverre slik at noen forskere har utnyttet pasienter til eget formål. Det hender også at ting går galt i forskningen; det finnes nok av fryktelige historier.

Testing Treatments – Hva virker?

Det er dessuten en fare for at når personer deltar i et forskningsprosjekt, kan den enkeltes interesser bli underordnet forskningshensyn hos medisinsk personell.

Situasjonen kompliseres ytterligere av forskernes svært varierende motiv. Mens noen gjennomfører studier først og fremst av samfunnsnyttige hensyn, er det andre som helt tydelig blir motivert av penger eller av forbedrede karriereutsikter. Og noen ganger kan det være vanskelig å slå fast hva forskernes motiver faktisk er. Forskning kan derfor synes å være et risikoprojekt både for pasienter og folk generelt. Det er delvis på grunn av dette at det er et høyt kontrollnivå innen medisinsk forskning.

Disse uavhengige komiteer kalles ofte regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REC i Europa/REK i Norge) eller Institutional Review Boards (IRB i USA) og har bidratt til å beskytte mennesker mot å bli utnyttet i forskningens navn. De vurderer alle forskningsprosjekter og tilrår en eventuell igangsettelse. De skaffer også oversikt over pågående forskning og skal sikre at godkjente studier er utformet med pasientenes ve og vel for øye.

De regionale etiske komiteene består ofte av frivillige som jobber uten godtgjørelse inkludert personer uten medisinsk bakgrunn. De vurderer ulike typer forskningsprotokoller (forskernes plan over hva de planlegger å gjennomføre) og den informasjon som skal gis til mulige deltakere. Komiteene kan be forskerne om å gjøre endringer i protokollen eller i informasjonen til deltakerne. Uten tilråding (godkjenning) fra komiteene vil en studie ikke kunne starte. Komiteene sørger på denne måten for at deltakerne ikke blir utsatt for unødvendig risiko, og forsikrer dem og publikum om at forskere ikke kan gjøre akkurat som de vil.

Forskning er også underlagt flere andre former for regulering. Lover som spesifikt gjelder forskning, finnes i de fleste land. Alle land i EU må for eksempel følge EU-direktivet for kliniske legemiddelutprøvinger, som fastsetter krav i forbindelse med såkalte "kliniske undersøkelser av medisinske produkter" – kort sagt medikamentforsøk. Flere land tar også i bruk kontrollsystemer som påvirker alle eller de fleste typer medisinsk forskning. Mange andre lover har dessuten betydning for forskning, selv om de ikke er laget med forskning for øye. Datalagringsdirektiver for å sikre den enkeltes personvern, gjelder i mange land, blant annet innen medisinsk forskning. I tillegg er det i de fleste land en rekke ulike etater som regulerer forskningen.

Testing Treatments – Hva virker?

Forskning blir også styrt av faglige retningslinjer og internasjonale erklæringer. For eksempel er leger og sykepleiere bundet av tjenesteinstruksene i sine fagorganisasjoner (i Norge også av helsepersonell-loven) og kan risikere å miste sin autorisasjon eller bli pålagt andre sanksjoner hvis de bryter reglene. Internasjonale erklæringer som Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeforening om medisinsk og helsefaglig forskning har ofte stor påvirkningskraft når det gjelder å sette standarder, selv om de ikke er juridisk bindende.

Fungerer kontrollsystemene etter intensjonen?

Selv om det er betryggende med et høyt kontrollnivå, er dagens systemer tungrodd for alle som vil utforske en dårlig dokumentert behandling, i motsetning til om de tilbyr samme behandling til pasienter i vanlig klinisk praksis. I mange land er systemet i seg selv så komplisert med lovgivning, organer, faglige instruksjoner med mer at det rent kan ta pusten fra en. Det er også svært tidkrevende. Forskere må få en rekke godkjenninger fra ulike instanser og blir enkelte ganger møtt med motstridende krav.

Alt i alt kan slike systemer hemme og forsinke innsamling av materiale som ville gitt tryggere helsetjenester for alle.

Selv om de er laget ut fra de beste hensikter, har lovgivning om personopplysninger og retningslinjer for personvern gjort det særdeles vanskelig for forskere å samle inn rutineopplysninger fra medisinske journaler som kan kaste lys over bivirkninger av behandlinger. Og for forskere som planlegger kliniske studier kan det ta flere år fra idé til rekruttering av den første pasienten, og selv etter det kan prosessen med rekruttering bli hemmet av ulike kontrollbestemmelser. Mens forskere prøver å få forskningen godkjent i systemet lider mennesker unødvendig og liv går tapt.

I praksis vil det si at leger kan gi udokumenterte behandling til pasienter, så lenge pasientene samtykker og behandlingen gis innenfor rammen av en "vanlig" klinisk praksis. Å gjennomføre en forskningsstudie med samme type behandling for å få evaluert den ordentlig, vil derimot avstedkomme en langdryg godkjenningsprosess. Dermed blir klinikere avskrekket fra å gjennomføre robust forskning og fortsetter i stedet å foreskrive behandlinger uten å forholde seg til behandlingens mulige usikkerhetsmomenter (se kapittel 5).

I en ideell verden

”I en ideell verden vil vi, så langt det lar seg gjøre, samle inn anonymiserte data og sammenlikne disse med medisineringshistorikken. Vi vil bare gjøre unntak for dem som er mer bekymret for privatlivets fred enn for andres liv ... Når en pasient får behandling i en ideell verden, og det råder oppriktig usikkerhet om hvilken behandling som er best, vil de enkelt og greit bli randomisert til å få en bestemt behandling, og så vil vi måle hva som skjer. I en ideell verden vil disse holdningene være så innarbeidet i helsetjenesten at ingen pasienter vil bry seg med det.”

Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. The Guardian, 17. juli 2010. Tilgjengelig på internett: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly

Kontrollsystemene for medisinsk og helsefaglig forskning er så risikofokusert og opptatt av å beskytte deltakerne i vitenskapelige undersøkelser, at det er blitt overbeskyttende og unnlater å forholde seg til at pasienter og publikum i stadig større grad er samarbeidspartnere i forskningsprosessen (se kapittel 11). Noen trekk er imidlertid oppløftende: Kontrollinstansene begynner å innse at det å skjære alle over en kam i forskningsetisk sammenheng kan skape unødvendige problemer.¹ I Storbritannia, for eksempel, blir det nå vurdert prosedyrer for ”tilpasset evaluering” for å se om man på forsvarlig vis kan bruke en forenklet og raskere godkjenningssprosess som ikke reiser viktige etiske innvendinger.

Etisk slagside

”Hvis en kliniker prøver ut en ny behandling med tanke på å studere den grundig, evaluere utfallet og så publisere resultatet, driver han eller hun forskning. Deltagerne [sic] i denne typen forskning anses å ha behov for spesiell beskyttelse. Protokollen må evalueres av Institutional Review Boards (IRB) [tilsvarende forskningskomiteer i Europa]. Skjemaet for informert samtykke blir saumfart og det kan være at forskningen ikke blir tillatt. På den annen side kan en kliniker prøve ut denne nye behandlingen uten noen intensjon om å studere den, rett og slett fordi han mener at den vil være fordelaktig for pasientene. I denne situasjonen er utprøving av ny behandling ikke forskning, den trenger ikke IRB-godkjenning, og tillatelse gis kun med forbehold om at det ikke foreligger risiko for å bli saksøkt for feilbehandling. Det kan virke som om pasientene i det andre tilfellet (utenfor forskning) blir utsatt for atskillig høyere risiko enn pasientene i det første tilfellet (innenfor formalisert forskning). Dessuten fremstår legen i det første tilfellet som mer etisk høyverdig. Denne legen evaluerer behandlingen, mens den andre legen bruker en behandling som baserer seg på hans eller hennes subjektive oppfatning. Likevel, siden etiske regler har som mål å beskytte pasientene og fokuserer på å styrke kunnskap rent generelt, ender de opp med å kontrollere den ansvarsbevisste forskeren i stedet for den uansvarlige eventyreren.”

Lantos J. Ethical issues - how can we distinguish clinical research from innovative therapy? American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994;16:72-75.

Informasjon og samtykke

Kravet om informasjon og informert samtykke er en av kontrollsystemets metoder som heller motvirker enn oppmuntrer til forskning på usikkerhet knyttet til medisinske behandlinger. Det er etisk riktig og viktig å ta hensyn til interessene til *alle* som for øyeblikket får behandling og ikke bare de få som deltar i kontrollerte studier.² Krav for bruk av informert samtykke bør derfor være den samme uavhengig av om personer får tilbud om

Testing Treatments – Hva virker?

behandling innenfor eller utenfor et forskningsprosjekt. For å ta en avgjørelse som samsvarer med pasientenes verdier og preferanser, bør de få så mye informasjon de vil ha og på det tidspunktet de ønsker det.

Når behandling blir tilbudt eller foreskrevet i daglig praksis er det akseptert at mennesker har forskjellige individuelle preferanser og behov som kan endre seg over tid. Mennesker er ikke bare forskjellige med hensyn til mengde og type informasjon de ønsker, men også med hensyn til forutsetninger for å forstå all informasjon i et gitt tidsrom og graden av bekymring og angst. Helsepersonell blir oppmuntret til å hjelpe pasienter med å ta et behandlingsvalg som svarer til og harmonerer med det vedkommende ønsker på et bestemt tidspunkt.

Nytt syn på informert samtykke

”[Enkelte] har begynt å lure på om informert samtykke egentlig er en forutsetning for god medisinsk praksis, og ... om anstrengelsene for å oppnå dette er verken nødvendige eller oppnåelige. Vi håper de uhyrlige kravene til informert samtykke som er blitt formulert gjennom de siste femti år, blir endret og senket betraktelig i løpet av langt kortere tid.”

Manson NC, O’Neill O. Rethinking informed consent in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press, 200, p 200.

Informasjonstiltak rettet mot mulig deltakere i forskningsprosjekt blir imidlertid oversett av kontrollorganer som ofte insisterer på at mest mulig av potensielt viktig informasjon skal gis på det tidspunktet personer blir spurt om å være med i forskningsprosjektet. Det kan virke unødig opprørende, frustrerende eller skremmende på dem som foretrekker å ”overlate det til legen” og kan skape unødig uro.³

Den kliniske utprøvingen av koffein hos premature barn som vi omtalte i kapittel 5 (s. 57-58), er et godt eksempel på ulempen ved å insistere på at mest mulig informasjon skal gis til mennesker som er aktuelle deltakere. Koffeinstudien omfattet mer enn 2000 premature barn over hele verden, men det tok ett år lenger enn beregnet fordi det var vanskelig å rekruttere deltakere. Rekrutteringen var spesielt langdryg i Storbritannia, der flere forskningssentre trakk seg fra studien på grunn av forsinkelser i godkjenningsprosessen. I

Testing Treatments – Hva virker?

tillegg insisterte den forskningsetiske komiteen på at foreldre måtte få vite at koffein kunne gi babyer anfall enda denne komplikasjonen bare hadde oppstått etter en ti ganger så stor overdose. Foreldre ble altså konfrontert med tilsynelatende skremmende informasjon som de antakeligvis ikke trengte og antakeligvis ikke hadde fått hvis koffein var blitt brukt som rutinebehandling.

En nøktern holdning til informert samtykke er god medisinsk praksis

”Det som mangler i diskusjonen om informert samtykke, er en sann forståelse av pasienten, hva slags informasjon han/hun ønsker å få og hvordan man skal håndtere pasienter som ønsker å vite minst mulig. Det gjøres lite for å kartlegge hvordan informasjon som blir gitt til pasientene blir oppfattet. Leger synes ofte det er vanskelig å vite om pasienter og deres pårørende har forstått korrekt det de er blitt fortalt. Forståelsen påvirkes av hvem som har gitt informasjonen, hvordan den blir forklart og tidsrommet eller omgivelsene som trengs for å fordøye informasjonen. Det er ikke akseptabelt med en ovenfra-og-ned-holdning innen legeyrket. En nøktern tilnærming - å forklare tydelig for pasienten og tilpasse det som blir sagt til det vedkommende synes å ville vite, og så sjekke om informasjonen er forstått, utgjør kjernen i god medisinsk praksis.”

Gill R. How to seek consent and gain understanding. BMJ 2010;341:c4000.

Det er lite forskningsbasert dokumentasjon for å hevde at den vanligste måten å regulere forskning på, gjør mer nytte enn skade.⁴ Faktisk er den dokumentasjonen som finnes, svært foruroligende. Studier som har kartlagt virkningen av behandlinger som må gis umiddelbart, og som krever et "ritual" med skriftlig samtykke, har for eksempel påvist at dette kan medføre unødvendige dødsfall i tillegg til at man undervurderer behandlingseffektene.⁵

Å innhente samtykke er et tiltak fra helsevesenets side som kan gjøre mer skade enn nytte. I likhet med andre tiltak der hensiktene er de aller beste, bør effektene evalueres grundig. De dødelige konsekvensene vi har vært inne på kunne vært påvist for flere tiår siden

Testing Treatments – Hva virker?

hvis det forskningsetiske miljøet hadde påtatt seg ansvaret for å skaffe til veie robust forskning om fordeler og ulemper ved slike tiltak.

Hvis man erkjenner at tillit mellom lege og pasient er selve forutsetningen for en tilfredsstillende konsultasjon, er det bedre å ha en fleksibel tilnærming til det å gi potensielle forskningsdeltakere informasjon, enn slavisk å følge strenge og standardiserte regler. Men måten kontrollsystemene kontrollerer forskningen på, gjør at legene ikke fritt kan velge hvordan de skal formidle forskningsprosjektet til pasientene. Dessuten synes de ofte det er vanskelig å snakke om usikkerheten som er forbundet med all forskning. Som nevnt i kapittel 5, føler leger seg ofte ille til mote hvis de må si til en pasient at: "Jeg vet ikke hvilken behandling som er best", og det skjer ofte at pasienter ikke ønsker å høre det. Både leger og pasienter trenger derfor å erkjenne usikkerhetsmomentene og få en bedre forståelse av hvorfor det er behov for forskning (se kapittel 11).

Akademiske konvensjoner eller et fornuftig valg?

"For tolv år siden gikk jeg over fra å være lege til å bli pasient da jeg i en alder av 33 år oppdaget at jeg hadde brystkreft. Den gang holdt jeg på med en doktoravhandling om problemer knyttet til bruk av randomiserte kontrollerte studier for å finne ut hvor effektive behandlingene var innen mitt eget fagfelt (ortodonti). I løpet av forskningsprosessen ble jeg klar over fordelene ved å delta i kliniske undersøkelser, og også, ironisk nok, hvor stor usikkerhet som er forbundet med behandlingen av yngre kvinner i et tidlig stadium av brystkreft. Da jeg fikk diagnosen, spurte jeg derfor legen min om det fantes noen slike studier jeg kunne delta i. Hans svar sjokkerte meg. Han sa at jeg "må ikke la akademiske konvensjoner komme i veien for den beste behandlingen jeg kan få". Men hva var den beste behandlingen? Det visste jeg jo ikke. Jeg kjente også til at fagmiljøet spurte seg hva som var den optimale behandlingen av brystkreft i et tidlig stadium hos kvinner under 50 år. Så hva skulle jeg gjøre?"

Harrison J. Testing times for clinical research. Lancet 2006;368:909-10.

Det som ikke fanges opp av kontrollsystemene

Selv om kontrollsystemer pålegger forskerne tyngende krav før forskningsprosjektet tar til, er det flere påfallende ting de unnlater å gjøre eller ikke gjør godt nok. Mange systemer sikrer ikke i tilstrekkelig grad at det faktisk er behov for de undersøkelsene som planlegges - for eksempel ber de ikke forskerne om å dokumentere at de har gransket eksisterende dokumentasjon før det igangsettes nye studier (se kapittel 8 om hvorfor det er så viktig med systematiske oversikter).

Dessuten gjøres det flest anstrengelser for å regulere forskningen i oppstartsfasen og vektleggingen er på deltakerne i studien. Men det er overraskende lite som blir gjort for å overvåke den kliniske studien når den først er i gang, og for å sikre at forskerne, raskt etter at arbeidet er avsluttet (eller i det hele tatt) publiserer resultater for å bidra til reduksjon av usikkerheten knyttet til medisinske behandlinger.

Poenget med forskningsregulering

"Dersom etikere og andre ønsker å finne noe å kritisere i kliniske forsøk, burde de se på arbeid som ikke er vitenskapelig nok, hjul som blir oppfunnet på nytt og ikke minst ubegrunnede unnlater, samt urettmessig eller ufornuftig bruk av ressurser. Diskusjonen i dag er mangelfull fordi den tar opp hva kliniske forsøk er ment å være, nemlig en forsikring om at de behandlingene vi bruker, er trygge, og at de fungerer på en bedre måte enn alternativet. Man kan ikke kutte hjørner i etikken, like lite som man kan gjøre det i kliniske forsøk."

Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. BMJ 2000;320:1686.

Personer som blir spurt om å delta i forskningsprosjekter, trenger å ha tillit til at studiene er viktige og at deres bidrag er nyttige. Kontrollsystemer bør gjøre mer for å forsikre deltagerne på begge punkter, samt å bygge ned unødige hindringer for å skape god forskning av betydning for pasientene. Det er nå en økende forståelse for at utprøving av medisinske behandlinger vedrører alle. Når pasienter og publikum griper muligheten som nå tilbys til å engasjere seg i planlegging og gjennomføring av forskningsprosjekter (se kapittel

Testing Treatments – Hva virker?

11), er det sannsynlig at de vil utgjøre en sterkere stemme i diskusjonen om de hindringene som kontrollsystemene for forskningsregulering skaper.

Hovedpunkter

- Forskningsregulering er blitt gjort unødvendig vanskelig
- Gjeldende systemer for forskningsregulering er et hinder for rettferdige forsøk som har som mål å forbedre helsetjenester og gi bedre helsehjelp
- På tross av at forskere pålegges tyngende krav, sørger kontrollsystemene i liten grad for å sikre at planlagte studier faktisk er nødvendige
- Forskningsregulering sørger i liten grad for å overvåke og følge opp tilrådte forskningsprosjekter

10 Forskning - god, dårlig og unødvendig

I tidligere kapitler har vi understreket hvorfor utprøving av helsetiltak må planlegges og utformes på en robust og skikkelig måte og stille spørsmål som betyr noe for pasienter og samfunn. Blir disse punktene etterlevd, kan alle være stolte og tilfredse over resultatet. Selv om de ønskede effektene ikke skulle melde seg har man uansett fått viktig innsikt og redusert usikkerhet.

Mye medisinsk og helsefaglig forskning er god, og den blir stadig bedre etter som den utføres i tråd med regler for utforming og rapportering.¹ Likevel utføres og publiseres det av ulike grunner fortsatt dårlig og unødvendig forskning. Når det gjelder det gjentatte kravet om at "mer forskning er nødvendig" ville det være en bedre strategi å gjøre mindre men mer fokuset forskningen med utgangspunkt i pasientenes behov, og sikre at forskningen gjøres av riktige grunner. Dette vil vi komme nærmere inn på i dette kapitlet.

God forskning

Hjerneslag

Hjerneslag er en av de vanligste årsakene til død og langvarig uførhet. Dødeligheten ligger på mellom en av seks og to av seks etter første hjerneslag og øker til fire av seks for påfølgende slag. En av årsakene er forsnevring (stenose) av halspulsåren (a. carotis) som leder blod til hjernen. Fettstoffer som avleirer seg på innsiden av arterien kan noen ganger løsne og blokkere mindre sidearterier og på den måten føre til hjerneslag. På 1950-tallet begynte kirurger å bruke en operasjon kjent som endarterektomi for å fjerne disse fettavleiringene. Ønsket var at inngrepet ville redusere risikoen for slag. Men i likhet med alle operasjoner medfører et slikt inngrep også en risiko for komplikasjoner.

Endarterektomi ble stadig mer vanlig, men det var ikke før i 1980-årene at man satte i gang randomiserte studier for å vurdere nytte og risiko med kirurgi. Denne kunnskapen var selvfølgelig av avgjørende betydning for pasientene og deres leger. To godt planlagte forsøk

Testing Treatments – Hva virker?

- et i Europa og det andre i Nord-Amerika - ble utført med pasienter som allerede hadde symptomer på forsnevring av halspulsåren (lite slag eller forbigående slagliknende symptomer) for å sammenlikne kirurgi med den beste ikke-kirurgiske behandlingen. Flere tusen pasienter deltok i disse langsiktige undersøkelsene. Resultatene ble publisert i 1990-årene og viste at kirurgi kan redusere risiko for slag eller død, men at fordelene avhenger av hvor trang forsnevringen er. Pasienter med relativt sparsom forsnevring fikk samlet sett skader av det kirurgiske inngrepet, som i seg selv kunne medføre slag. Disse viktige funnene hadde direkte innvirkning på klinisk praksis.^{2,3}

Preeklampsi hos gravide kvinner

Et annet eksempel på fremragende forskning gjelder gravide kvinner. På verdensbasis dør ca. 600 000 kvinner hvert år av komplikasjoner som følge av graviditet. De fleste av disse dødsfallene skjer i utviklingsland, og mange er forbundet med krampeanfallet, en tilstand som kalles eklampsi (svangerskapsforgiftning). Dette er en alvorlig sykdom som kan ta livet av både mor og barn. Kvinner med forstadiet preeklampsi har høyt blodtrykk og proteiner i urinen.

I 1995 viste forskning at injeksjoner med magnesiumsulfat, en enkel og billig medisin, kunne forhindre at slike anfallet *oppsto på nytt* hos kvinner med svangerskapsforgiftning. Den samme studien viste også at magnesiumsulfat fungerte bedre enn andre krampeforebyggende medikamenter, blant annet et som var mye dyrere. Forskerne visste derfor at det var viktig å finne ut om magnesiumsulfat kunne forhindre at kramper *oppstod* hos kvinner med svangerskapsforgiftning.

Min erfaring med "Magpie"

"Jeg var veldig glad for å kunne være med på et så viktig forsøk. I 32. uke svulmet jeg opp og tilstanden ble gradvis verre før jeg til slutt fikk diagnosen preeklampsi og ble innlagt på sykehus da jeg var i 38. uke. Barnet mitt ble forløst med keisersnitt og heldigvis ble vi begge helt bra igjen. Preeklampsi er en skremmende sykdom og jeg håper virkelig at resultatene av undersøkelsen vil være til nytte for andre kvinner også." Clair Giles, "Magpie"-deltaker.

MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31. mai 2002.

"Magpie"-forsøket, som ble designet for å besvare dette spørsmålet, var et stort og viktig forskningsprosjekt, og omfattet mer enn 10 000 gravide kvinner med svangerskapsforgiftning fra over 33 land i hele verden. I tillegg til den vanlige helsehjelpen fikk halvparten av kvinnene en injeksjon med magnesiumsulfat og halvparten fikk placebo. Magpie ga entydige og overbevisende resultater. Den viste at magnesiumsulfat mer enn halverte faren for å få kramper. Dessuten ble det dokumentert at medisinen kunne redusere risikoen for at moren ville dø, selv om risikoen for barnet ikke så ut til å bli mindre. Bortsett fra små bivirkninger virket det ikke som om magnesiumsulfat var skadelig verken for mor eller barn.^{4,5}

HIV-smitte hos barn

Resultatene av god forskning har også hatt stor betydning for barn med HIV (humant immunsviktvirus) som er årsaken til AIDS. På slutten av 2009 viste tall fra UNAIDS (FNs HIV/AIDS-program) at anslagsvis 2,5 millioner barn hadde HIV på verdensbasis. 2,3 millioner av disse levde sør for Sahara i Afrika. Hver time døde rundt 30 barn på grunn av AIDS.⁶ Bakterielle infeksjoner som lungebetennelse, som henger sammen med barnas svekkede immunsystem, er en vanlig dødsårsak. Trimetoprim–sulfametoksazol er et lett tilgjengelig og rimelig antibiotika som er blitt brukt i mange år til behandling av barn og voksne med lungebetennelse uten sammenheng med AIDS. Studier av voksne med HIV viste dessuten at medikamentet reduserer andre komplikasjoner av bakterielle infeksjoner.⁷

Testing Treatments – Hva virker?

Da foreløpige resultater tydet på at infeksjoner hos HIV-smittede barn også ble redusert begynte en gruppe britiske forskere sammen med kolleger i Zambia å kartlegge effektene av trimetoprim–sulfametoksazol som en mulig forebyggende medisin. Studien, som varte i ca. to år, ble igangsatt i 2001 og sammenliknet antibiotika med placebo hos mer enn 500 barn. Resultatet ble tydelig tidligere enn antatt da det før forsøket var ferdig viste seg at medikamentet reduserte AIDS-relaterte dødsfall med 43 % (74 dødsfall i trimetoprim–sulfametoksazol -gruppen sammenliknet med 112 i placebogruppen) og at behovet for sykehusinnleggelse også ble redusert. Komiteen som gransket resultatene, anbefalte på dette tidspunktet å avslutte forsøket.

En direkte følge ble at alle barna i undersøkelsen fikk trimetoprim–sulfametoksazol på initiativ fra den zambiske regjering. WHO og UNICEF endret umiddelbart sin medikamentanbefaling for HIV-smittede barn og dette har hatt stor betydning.^{8, 9}

Disse organisasjonene har fortsatt å anbefale trimetoprim–sulfametoksazol som en billig, livreddende og trygg behandling for denne gruppen barn.¹⁰

Dårlig forskning

Psykiske lidelser

Dessverre er det ikke all forskning som er like relevant eller godt gjennomført. Et eksempel er den plagsomme tilstanden som kalles tardiv dyskinesi. Dette er en alvorlig bivirkning etter langvarig bruk av nevroleptika (antipsykosemiddel) som foreskrives for psykiatriske lidelser, særlig schizofreni. De tydeligste kjennetegnene på tardiv dyskinesi er gjentatte ufrivillige bevegelser i munn og ansikt slik som grimaser, smatting og til stadighet å stikke ut tungen eller snurpe sammen kinnene og så blåse dem opp. Enkelte ganger etterfølges dette av rykninger i hender og føtter. En av fem pasienter som tar et nevroleptikum i mer enn tre måneder får disse bivirkningene.

I 1990-årene begynte en gruppe forskere å systematisk undersøke hvilke behandlinger som hadde vært brukt mot tardiv dyskinesi i løpet av de siste 30 år. Da de skrev om dette i 1996 var de temmelig overrasket over at de fant rundt 500 randomiserte forsøk som innbefattet 90 forskjellige medikamentbehandlinger. Likevel hadde ingen av forsøkene produsert noen nyttige resultater. Enkelte av studiene inkluderte for få pasienter

Testing Treatments – Hva virker?

til at resultatene var pålitelige, mens i andre hadde behandlinger blitt gitt i et så kort tidsrom at en ikke kunne forvente virkning.¹¹

Den samme forskningsgruppe publiserte deretter en omfattende oversikt over innholdet og kvaliteten av de relevante randomiserte forsøkene for behandling av schizofreni. De vurderte 2000 studier og ble skuffet over det de fant. I løpet av de siste årene har medikamenter gjort fremtidsutsiktene bedre for personer med schizofreni. Nå kan for eksempel de fleste pasientene bo hjemme eller fungere ute i samfunnet. Men selv på 1990-tallet (og også i dag) ble de fleste medisinene utprøvd på pasienter i sykehus og det er derfor usikkert hvor relevante de er for polikliniske pasienter. Det var også overraskende at metodene som ble brukt for å vurdere utfallet av behandlingen var så lite enhetlige. Forskerne fant ut at det var blitt utprøvd over 600 behandlinger, som oftest medisiner, men andre behandlinger som psykoterapi ble også testet. Totalt ble det benyttet hele 640 forskjellige typer målinger til å vurdere resultatet og av disse var 369 benyttet bare én gang. Sammenlikningen av de forskjellige studiene ble derfor alvorlig begrenset og resultatene var praktisk talt umulige å tolke for både leger og pasienter. I tillegg til en rekke andre problemer fant forskerne mange forsøk som var for små eller for kortvarige til å kunne gi nyttige konklusjoner. Nye medikamentbehandlinger ble ofte sammenliknet med uforholdsmessig store doser av et medikament som var velkjent for sine bivirkninger, selv når det fantes behandlinger som folk tålte bedre – åpenbart en urettmessig sammenlikning. Forfatterne av oversikten konkluderte med at et halvt århundre med studier av begrenset kvalitet, varighet og klinisk nytte ga stor åpning for godt planlagte og gjennomførte forsøk og kompetent rapportering.¹²

Epidural som smertestillende for fødende kvinner

Betydningen av å evaluere behandlingsutfall sett fra pasientenes side, fremkommer klart til skrekk og advarsel i tidlige studier av epidural som smertestillende middel for fødende kvinner.

I 1990-årene gjennomgikk forskere erfaringer med epidural sammenliknet med andre typer smertelindring i kontrollerte studier. Til tross for at millioner av kvinner hadde fått tilbud om epidural de foregående 20 årene, anslo forskerne at færre enn 600 så ut til å ha deltatt i relativt objektive sammenlikninger med andre former for smertelindring. De fant

Testing Treatments – Hva virker?

ni sammenliknende studier som de mente var pålitelige å samle og analysere. Sammenlikningene ble vanligvis gjort med fokus på hormonnivå og andre stoffer som man trodde var knyttet til stress under fødselen. Utfallet for barna ble også viet noe oppmerksomhet. Likevel fantes det bare sammenlikninger av smerter som kvinnene selv rapporterte om, i to av alle forsøkene. Med andre ord hadde de som gjennomførte studiene, i stor grad oversett den virkningen som åpenbart var den viktigste nemlig hvor effektiv smertelindringen var.¹³

Unødvendig forskning

Pusteproblemer hos premature barn

Noen forskningsprosjekter er verken gode eller dårlige - de er rett og slett bare unødvendige. Et eksempel på denne typen forskning gjelder premature barn. Når barn blir født for tidlig, kan lungene deres være underutviklet, noe som kan medføre risiko for livstruende komplikasjoner som akutt lungesviktsyndrom. I begynnelsen av 1980-tallet fantes det overveldende dokumentasjon på at steroider gitt til gravide kvinner som risikerte å føde for tidlig, reduserte tilfeller av akutt lungesviktsyndrom og død hos nyfødte. Likevel fortsatte man å gjennomføre forsøk de neste ti årene der steroider ble sammenliknet med placebo eller ingen behandling. Hvis resultatene av tidligere studier var blitt gjennomgått systematisk og slått sammen i en meta-analyse (se kapittel 7 og 8) er det usannsynlig at flere av de senere forsøkene ville blitt gjennomført – den samlede dokumentasjonen ville ha vist at det rett og slett ikke var behov. Disse unødvendige forsøkene medførte altså at halvparten av deltakerne i studiene ble nektet effektiv behandling.

Hjerneslag

Et annet eksempel på unødvendig forskning – igjen fordi resultatene av foregående studier ikke var blitt samlet og analysert – gjelder behandling av hjerneslag med et medikament som heter nimodipin (tilhører en medikamentgruppe som kalles kalsiumantagonister). Hvis det var mulig å begrense graden av hjerneslag hos pasienter som får slag ville det være mindre fare for å utvikle funksjonshemninger. På begynnelsen av 1980-tallet ble nimodipin testet ut hos slagpasienter etter at dyreforsøk hadde gitt oppmuntrende resultater. Et

Testing Treatments – Hva virker?

klinisk forsøk av slagpasienter som ble publisert i 1988, antydte en positiv effekt, men likevel var resultatene motstridende i flere kliniske forsøk av nimodipin og andre kalsiumantagonister. Da man i 1999 gjennomgikk systematisk den akkumulerte dokumentasjonen fra kliniske forsøk som inkluderte nesten 8000 pasienter, ble det ikke funnet noen positive effekter (se kapittel 8, s. 100).¹⁴ Bruk av nimodipin baserte seg tilsynelatende på solid vitenskapelig dokumentasjon så hvordan kunne dette skje?

I lys av resultatene som forskningen på pasienter viste, ble funnene fra dyreeksperimentene for første gang gransket ordentlig. Først da dyrestudiene ble vurdert systematisk ble det klart at utformingen av eksperimentene generelt var dårlig, og at resultatene var beheftet med fordreide og forutinntatte holdninger, og følgelig var upålitelige. Med andre ord fantes det ingen overbevisende begrunnelse for å gjennomføre forsøk på slagpasienter i utgangspunktet.¹⁵

Aprotinin: Virkning på blødninger under og etter operasjoner

Forskningsfond, akademiske institusjoner, forskere, forskningsetiske komiteer og vitenskapelige tidsskrifter er alle delaktige i unødvendig forskning (se kapittel 9). Som vi forklarte i kapittel 8, og som de to første eksemplene på unødvendig forskning viser, skal ny forskning ikke planlegges eller igangsettes før det er foretatt en systematisk vurdering av det som er kjent fra eksisterende forskning.

I 2005 ble det publisert en sjokkerende analyse av kontrollerte forsøk med fokus på medikamentet aprotinin (som skulle redusere blødninger under og etter operasjoner). Aprotinin virker, men det som var sjokkerende, var at lenge etter at det forelå klar dokumentasjon på at medikamentet i vesentlig grad reduserer behovet for blodoverføring, fortsatte det å komme kontrollerte forsøk.¹⁶ Da den oppsummerte analysen ble gjort i 2005 var det gjennomført 64 studier. Mellom 1987 og 2002 var andelen av relevante tidligere rapporter som ble sitert i påfølgende rapporter fra aprotinin-studier, gått ned fra hele 33 % til bare 10 % i de nyeste rapportene. Bare 7 av påfølgende 44 rapporter refererte til den største undersøkelsen (som var 28 ganger så stor som medianstørrelsen på studiene). Ingen av rapportene refererte til systematiske oversikter over disse studiene publisert i 1994 og 1997.

Testing Treatments – Hva virker?

Som forfatterne av den systematiske oversikten understreket, er forskning ment å være kumulativ, men mange forskere gjør ikke dette på en vitenskapelig måte. Ikke bare unnlater man å utforme de fleste studier i lys av systematiske oversikter som allerede finnes over eksisterende dokumentasjon, men ny dokumentasjon blir også svært sjelden rapportert i oppdateringene av disse oversiktene (se kapittel 8).

Fordreid prioritering innen forskning

For de fleste organisasjoner som støtter biomedisinsk forskning og for de fleste forskere som gjennomfører den, er målsettingen klar: Å bidra med informasjon som kan forbedre folks helse. Men hvor mange av de biomedisinske forskningsrapportene i millionantall som blir publisert hvert år, gir nyttige bidrag til dette gode formålet?

Spørsmål av betydning for pasientene

Forskere i Bristol i England bestemte seg for å stille det grunnleggende spørsmålet: "I hvor stor grad inkluderes spørsmål som er av viktighet for pasienter med osteoartritt i kneleddet [slitasjegikt] og deres leger i forskningen på denne tilstanden?"¹⁷ De satte sammen fire fokusgrupper bestående av henholdsvis pasienter, revmatologer, fysioterapeuter og allmennpraktiserende leger. Alle gruppene var enige om og gjorde det klart at de ikke ønsket flere studier som ble sponset av legemiddelfirmaer og som sammenliknet enda et ikke-steroidalt antiinflammatorisk medikament (såkalte NSAIDs, en medikamentgruppe som bl.a. omfatter ibuprofen) med placebo. I stedet for medikamentutprøving ønsket pasientene en grundig evaluering av fysioterapi og kirurgi og en vurdering av lærings- og mestringsstrategier som kan være nyttige for pasienter som må leve med denne kronisk invalidiserende og ofte smertefulle tilstanden. Denne type behandlinger og strategier gir mye mindre rom for kommersiell utnyttelse enn medikamenter, naturlig nok, og blir derfor ofte oversett.

Hvor mange andre behandlinger, hvis den ble evaluert på lignende måte, ville finne tilsvarende sprik mellom temaer som er viktige for pasienter og leger og temaene som forskerne jobber med? Dessverre er dette spriket snarere regelen enn unntaket.^{18,19,20,21}

Testing Treatments – Hva virker?

Mindre endringer i et medikaments sammensetning fører sjelden til at medikamentet får vesentlig nye eller nyttigere virkninger. Likevel er det denne typen studier som dominerer forskningen på medisinske behandlinger, ikke bare når det gjelder slitasjegykt, men også andre kroniske tilstander. Snakk om å kaste bort ressursene!

Hvem bestemmer hva det skal forskes på?

Dette er åpenbart ikke tilfredsstillende, så hvorfor er det blitt slik? En grunn er at det forskerne studerer blir skjemprioritert av eksterne grunner.²² Legemiddelindustrien, for eksempel, utfører forskning ut fra sin primære målsetting – å oppfylle sitt overordnede ansvar overfor aksjeeiere om å skape overskudd. Firmaets ansvar overfor pasienter og leger har andreprioritet. Forretningsvirksomhet drives frem av det som er stort på markedet – det kan være kvinner som lurer på om de skal ta hormonbehandling eller mennesker som er deprimerte, urolige eller har smerter. Likevel er det sjelden at en slik kommersiell tilnærming har ført til nye og viktige behandlingsmetoder de siste tiårene, selv for lidelser med et "massemarked". I stedet har legemiddelindustrien produsert mange svært like medikamenter – såkalte "me too"-preparater. Dette blir som den gang det eneste brødet som fantes i supermarkedene, var uendelige varianter av hvitt brød. Det er derfor ikke overraskende at legemiddelindustrien bruker mer penger på markedsføring enn på forskning.

Men hvordan klarer bransjen å overtale de som foreskriver medisiner til å bruke de nye produktene fremfor eksisterende og billigere alternativer? En vanlig fremgangsmåte er oppdrag om et utall små forskningsprosjekter som viser at de nye medisinene er bedre enn ikke å bruke noe i det hele tatt, samtidig som det ikke gjøres forskning på om de nye medisinene er bedre enn dem som allerede finnes. Dessverre har ikke bransjen særlige problemer med å finne leger som er villige til å bruke sine pasienter i et slikt formålsløst prosjekt. Og de samme legene ender gjerne opp med å foreskrive produkter som blir studert på denne måten.²³ I tillegg har myndigheter som godkjenner legemidler, ofte gjort problemene verre ved å insistere på at de nye medikamentene skal sammenliknes med placebo i stedet for eksisterende behandlinger som har effekt.

Følgene av "me too"-preparater i Canada

"I British Columbia ble mesteparten (80 %) av kostnadsøkningen for medisinske preparater mellom 1996 og 2003 forklart med bruk av nye patenterte legemidler som ikke ga vesentlige forbedringer sammenliknet med mindre dyre alternativer fra før 1990. De økte kostnadene ved å bruke disse "me too"-preparatene som langt overgikk velprøvde konkurrenter i pris, bør granskes nøye. En liknende tilnærming til prising av legemidler som benyttes i New Zealand, kan gi besparelser som kan brukes i andre nødvendige helsetiltak. For eksempel kunne man ha spart 350 millioner dollar (26 % av totalutgiftene til reseptbelagte medisiner) i British Columbia hvis halvparten av "me too"-preparatene som ble brukt i 2003, ble konkurransedyktig priset i forhold til eldre alternativer. Denne besparelsen kunne dekket honorarene til mer enn tusen nye leger.

Gitt at de 20 mest solgte medikamentene på verdensbasis omfatter nypatenterte versjoner av medikamenter i veletablerte kategorier dominerer antakelig "me too"-preparater forbrukstrenden i de fleste utviklede land."

Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, et al. "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. BMJ 2005;331:815-6.

En annen strategi er bruk av skyggeskrivere. Det betyr at en profesjonell skribent skriver en tekst som offisielt har en annen person som forfatter. De fleste har sett "kjendisbiografier" som åpenbart er skrevet av en skyggeforfatter. Men skyggeskrevet materiale finnes også i akademiske publikasjoner – og kan få bekymringsfulle konsekvenser. Noen ganger engasjerer legemiddelfirmaene kommunikasjonsbyråer til å forberede artikler som ikke overraskende fremstiller legemidlet i et gunstig lys. Når artikkelen er ferdig, hyres det inn en fagperson i akademisk stilling som "forfatter" før den sendes til publisering. Kommentartikler er spesielt populære i denne sammenheng. Legemiddelbransjen har også kastet sine øyne på tidsskriftsbilag – det er separat innbundne publikasjoner som, selv om de har samme navn som modertidsskriftet, ofte blir sponset av bransjen og gjerne ikke har gjennomgått en så grundig fagfelleevaluering som artikler i hovedtidsskriftet.²⁴

Testing Treatments – Hva virker?

Markedsbudskap som blir laget og fremmet på en slik måte, har gjort at det er blitt lagt altfor stor vekt på produktenes fordeler, mens skadelige effekter er tonet ned (se også kapittel 8, s. 96).

Leger og legemiddelfirmaer

"Ingen vet hvor mye penger som overføres fra legemiddelfirmaer til leger, men jeg anslår ut fra årsrapportene til de ni største selskapene i USA at det dreier seg om flere titalls milliarder dollar hvert år. Gjennom slike midler har den farmasøytiske industrien fått enorm kontroll med hvordan leger evaluerer og bruker deres produkter. Legemiddelfirmaenes omfattende tilknytning til leger, særlig de med professorater ved prestisjefylte utdanningssteder, påvirker forskningsresultatene, måten medisinfaget utøves på og til og med definisjonen på hva en sykdom er."

Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. New York Review of Books, 15. januar 2009.

Legemiddelselskaper setter også inn annonser i medisinske tidsskrifter for å markedsføre sine produkter. Det er vanlig at disse annonsene har referanser til kildedokumentasjon som belegg for påstandene de kommer med. De kan virke overbevisende ved første øyekast, men bildet blir et annet når dokumentasjonen granskes for seg selv. Selv når dokumentasjonen er fra randomiserte forsøk – som annonseleserne godt kan tro er pålitelige – er ikke alt slik det gir seg ut for. Når forskere har analysert annonser i ledende medisinske tidsskrifter for å se om dokumentasjonen fra den randomiserte studien stod i forhold til påstanden, har de oppdaget at bare 17 % av studiene som ble referert, var av god kvalitet og underbygde påstanden om det aktuelle legemidlet, og var ikke sponset av legemiddelfirmaet selv. Det er også kjent at forskning som blir sponset på denne måten, har større sannsynlighet for å få et positivt utfall for selskapets produkt enn uavhengig finansiert forskning.^{25,26}

Tvilsom, uærlig og lettlurt?

To forskere holdt på med en underholdende artikkel for en juleutgave av *British Medical Journal*, og opprettet et firma for spøk som de kalte «HARLOT plc» for å tilby en rekke tjenester til sponsorer av kliniske forsøk. For eksempel:

”Vi kan garantere positive resultater for produsenter av tvilsomme medikamenter og utstyr som vil øke sine markedsandeler, for medisinerlaug som ønsker å øke etterspørselen etter sine unødvendige diagnose- og behandlingstjenester, og for lokale og nasjonale helseforetak som gjerne vil implementere ufornuftige selvbetjeningsprosedyrer ... når det gjelder tvilsomme 'me too'-preparater, kan [vårt E-Zee-Me-Too protokollteam] garantere deg en positiv studie.”

Til deres forbløffelse fikk forfatterne flere tilsynelatende seriøse forespørsler om den fantastiske virksomheten til HARLOT plc..

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. BMJ 2003;327:1442-5.

Kommentarartikler i prestisjefylte medisinske tidsskrifter som *The Lancet*²⁷ har satt søkelyset på de tvilsomme motivene til noen av dem som er engasjert i klinisk forskning og den i økende grad betenkelige forbindelsen mellom universiteter og legemiddelindustri. En tidligere redaktør av *New England Journal of Medicine* har stilt følgende spørsmål uten omsvøp: "Er akademisk medisin til salgs?"²⁸

Kommersielle prioriteringer er ikke den eneste usmakelige innflytelsen på medisinsk forskning som overser pasientenes interesser. Mange mennesker innenfor universiteter og finansieringsinstitusjoner mener at bedre folkehelse sannsynligvis stammer fra forsøk som avdekker grunnleggende sykdomsmekanismer. Derfor utfører de forskning i laboratorier og med dyr. Selv om det uten tvil er behov for slik grunnforskning, er det veldig lite dokumentasjon som rettferdiggjør at den får så mye større andel av forskningsmidlene enn forskning på pasienter.^{29,30} Likevel har konsekvensen vært at man har pøst på med laboratorieforskning uten å gjøre en ordentlig vurdering av hvor relevant den er for pasientene.

Det eneste som trengs, er at vi finner genet

”Man håper på ... at den genetiske revolusjon vil kurere alle menneskehetens problemer. Vi vil bli i stand til å lokalisere og gjenskape gener som disponerer oss til å bygge bedre hus, bli kvitt forurensningen, takle kreften på en modigere måte, finansiere barnesykehus over hele verden og bli enige om utformingen og plasseringen av et nasjonalt idrettsstadion. Snart vil hver eneste nyfødt bli født til en genetisk tilpasset lekeplass. Genet som for eksempel er skyld i at jenter gjør det bedre på eksamen enn gutter, vil bli identifisert og fjernet. De genetiske mulighetene er uendelige ... Ja, det er riktig at vi går inn i en usikker verden, men den bærer i seg et løfte om håp. Uansett hvilke alvorlige moralske dilemmaer vi står overfor i genetikken, vil det en dag bli mulig å isolere genet som kan løse dem.”

Iannucci A. The Audacity of Hype. London: Little, Brown, 2009, s. 270-1

En grunn til denne fordreiningen er opphussingen av de kliniske fremskrittene som man håper grunnforskningen, og særlig genetisk forskning, vil gi (se kapittel 4, s.44-45 om genetiske tester). Den fremstående legen og genforskeren Sir David Weatherall uttalte dette i 2011: ”Mange av våre mest dødelige sykdommer gjenspeiler påvirkningen fra et stort antall gener uten særlig virkning, kombinert med viktige impulser fra våre fysiske og sosiale omgivelser. Dette arbeidet gir verdifull informasjon om enkelte sykdomsprosesser, men understreker også de individuelle og varierende sykdomsmekanismene som ligger til grunn for lidelser. Det er klart at skreddersydde medisinske tjenester ut fra den enkeltes genetiske forutsetninger ennå er langt unna.”³¹

Nå når det er gått mer enn femti år siden DNA-strukturen ble oppdaget, virker det som om kakofonien av påstander om helseeffekter på et tidlig stadium gjennom ”den genetiske revolusjon” har dempet seg noe. Virkeligheten begynner å synke inn. En forsker som snakket om mulighetene for at genforskning skal kunne bidra til å utvikle nye medisiner, uttalte: ”Vi har kommet til nøkternhetens tidsalder ... genetiske aspekter må ses i

Testing Treatments – Hva virker?

sammenheng med andre faktorer, blant annet miljø og klinisk bruk av medisiner. Bare fordi en medisin ikke virker for én pasient, betyr ikke det at individuell genetisk respons er årsaken.”³² Og en leder i det naturvitenskapelige tidsskriftet *Nature*, som markerte 10-årsjubileet for sekvensering av det humane genom, kommenterte ”... det har vært visse fremskritt når det gjelder legemidler for spesifikke genetiske defekter som man har funnet i enkelte former for kreft, for eksempel, og i noen sjeldne arvelige sykdommer. Men kompleksiteten av post-genom biologi har knust alle tidlige håp om at denne bekken av behandlingsmuligheter skulle bli til en elv.”³³

Psoriasis-pasienter blir tatt lite hensyn til i forskningen

”Få studier sammenliknet ulike metoder eller så på hvordan sykdommen kan håndteres på lang sikt. Varigheten av studiene er kort, og de virker derfor lite overbevisende når man tar i betraktning at sykdommen kanskje kan være kronisk gjennom nesten hele livet. Det eneste vi ser ut til å vite med sikkerhet, er at våre behandlinger er bedre enn ingen behandling overhodet. Det er avslørende at forskere fullstendig har oversett pasientenes erfaringer, synspunkter, preferanser og positive opplevelser.”

R Jobling, leder, Psoriasis-foreningen

Jobling R. Theapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. I: Rawlins M, Littlejohns P, red. Delivering quality in the NHS 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, s. 53-56.

Det finnes rett og slett ingen forsvarlig måte å unngå godt utformet pasientforskning når man skal prøve ut teorier basert på grunnforskning. Dessuten skjer det altfor ofte at slike teorier ikke blir fulgt opp for å finne ut om de kan være nyttige for pasienter. Det er mer enn tjue år siden forskere kartla den genetiske defekten som forårsaker cystisk fibrose, men likevel stiller mennesker med denne diagnosen fremdeles det grunnleggende spørsmålet: Når vil de få helsemessig utbytte av denne oppdagelsen?

Også når forskningsprosjekter virker relevant for pasienter, synes det som om forskere ofte overser pasientenes bekymringer når de utformer sine forsøk. Et talende

Testing Treatments – Hva virker?

eksempel på det er lungekreftspesialister som ble spurt om de ville deltatt i en av de seks lungekreftundersøkelsene som kunne ha vært aktuelle, dersom de satte seg i pasientenes sted. Mellom 36 og 89 prosent svarte at de *ikke* ønsket å delta.³⁴

Det samme gjaldt kliniske forsøk på psoriasis – en kronisk og invalidiserende hudlidelse som påvirker ca. 125 millioner mennesker på verdensbasis. På dette feltet har pasientenes interesser blitt dårlig ivaretatt.^{35,36} For eksempel har psoriasis-foreningen i Storbritannia funnet ut at forskere har insistert på å bruke et skåringssystem i flere studier som i det store og hele ikke er anerkjent for å kartlegge effekten av ulike behandlingsmetoder. En av manglene i skåringssystemet er at det konsentrerer seg om å måle hele området med infisert hud og tykkelsen på lesjonene, mens pasientene ikke overraskende er plaget av lesjoner først og fremst i ansiktet og håndflatene, og på fotbladene og kjønnsorganene.³⁷

Hovedpunkter

- Unødig forskning er bortkastet med hensyn til tid, krefter, penger og andre ressurser; den er også uetisk og kan være skadelig for pasientene
- Ny forskning bør bare igangsettes dersom en oppdatert oversikt over tidligere forskningsprosjekter viser at den er nødvendig, og etter at prosjektet er registrert
- Dokumentasjon fra den nye forskningen skal brukes til å oppdatere forrige oversikt over all relevant dokumentasjon
- Det finnes flere betenkelige årsaker til at det utføres mye forskning av dårlig kvalitet
- Tvilsomme føringer for forskningsevirsomheten kommer både fra legemiddelindustrien og universitetene
- Spørsmål som har betydning for pasienter, blir ofte ikke berørt

11 Godt gjennomført forskning angår alle

I de foregående kapitlene har vi vist hvor mye tid, penger og krefter som skusles bort på dårlig utført eller unødvendig medisinsk forskning. Slik forskning besvarer ikke de spørsmålene som pasientene synes er viktige. Så nå håper vi du er overbevist om at bedre utprøving av medisinsk behandling i fremtiden bør realiseres gjennom et konstruktivt partnerskap mellom pasienter, leger, allmennhet og forskere.

Hvordan kan pasienter og allmennheten bidra til bedre forskning?

Den medisinske verden, som tidligere var et lukket domene, åpner seg mer og mer for nye og forfriskende tanker utenfra. Legenes ovenfra-og-ned-holdning er på vikende front. Dermed kan pasienter og publikum i økende grad bidra til medisinsk forskning – både når det gjelder forskningstemaer og hvilke studier som blir igangsatt.¹ Over hele verden blir man stadig mer positiv til at pasienter er medarbeidere og partnere i forskningsprosessen, og det finnes nå nyttig veiledning for forskere som ønsker å involvere pasienter og publikum.^{2,3,4}

Pasienter har nyttige erfaringer som kan gi bedre grunnlag for å ta avgjørelser, og som byr på nyttig innsikt. Deres førstehåndsinnsett kan kaste verdifullt lys over hvordan mennesker reagerer på sykdom, og hvordan dette virker inn på valg av behandlingsmetode. Samlet dokumentasjon fra spørreskjemaundersøkelser;⁵ systematiske oversikter over forskningsrapporter^{1,6} og rapporter fra enkeltstudier;⁷ viser at det å involvere pasienter og allmennheten, kan gjøre evalueringer av behandlingsmetoder bedre.

Pasientenes valg: David og Goliat

"Hvem kan sørge for at forskning faktisk imøtekommer behovene til pasientene i all deres elendighet og mangfold? Hvorfor blir ikke de mest relevante spørsmålene stilt? Hvem er det som stiller spørsmålene? Hvem burde det vært? Hvem skal legge premissene og bestemme prioriteringen? Det er pasienter som er best egnet til å identifisere de helsetemaene som er viktige for dem; som har betydning for deres livskvalitet og velbefinnende. Pasientene er som David: De må kaste sin slynge mot Goliatene i legemiddelfirmaene som trenger dokumentasjon for å markedsføre sine varer og tjene penger, og ivrige forskere som er drevet av nysgjerrighet, av behovet for å skaffe forskningsmidler, av ønsket om faglig anerkjennelse og av karrierehensyn. Profitt, vitenskapelig nysgjerrighet, forskningsmidler og publikasjoner er kun akseptabelt dersom det er pasientenes ve og vel som er kjernen i all motivasjon. Enkelpasienter og uavhengige organisasjoner som er forkjempere for god kvalitet i forskningen, bør gjøre klar slyngen, velge steinen med omhu, ta sikte og treffe sitt mål."

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. Lancet 2001;358:768.

Cochrane Collaboration (www.cochrane.org) er et av flere tiltak og består av et internasjonalt nettverk av personer som systematisk vurderer tilgjengelig dokumentasjonen om medisinsk behandling; de har ønsket innspill fra pasienter velkommen siden de startet opp i 1993.

James Lind Alliance (www.lindalliance.org) som ble grunnlagt i 2004, samler pasienter, helsepersonell og leger for at de skal kartlegge og prioritere ubesvarte spørsmål innen medisinsk behandling. Denne informasjonen er med på å sikre at de som finansierer medisinsk forskning, vet hva som er viktigst for pasienter og leger.⁸ Siden 2008 har EU-kommisjonen bidratt med prosjektmidler for å fremme pasientorganisasjoners medvirkning i kliniske undersøkelser med det formål å samle erfaring fra europeiske land gjennom workshops, rapporter og andre utvekslingsarenaer.⁹ Også i andre land er det et innslag av aktive lekpersoner i forskningsvirksomhet generelt.

Et svært viktig partnerskap

”Forskning på mennesker kan ikke skje uten medvirkning fra pasienter og allmennheten.

Uansett hvor komplisert forskningen er, og uansett hvor fremragende forskeren er, har pasienter og publikum alltid nyttige innspill. Ved å ta hensyn til deres råd under utforming, implementering og evaluering av forskningsprosjektene, blir studiene mer hensiktsmessige, mer pålitelige og ofte også mer kostnadseffektive.”

Professor Dame Sally Davies. Forord til Staley K. Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Tilgjengelig på: www.invo.org.uk.

Rollene er under kontinuerlig forandring¹⁰ på forskjellige måter for at pasienter og allmennheten skal kunne samarbeide med medisinsk fagpersonell, og det utvikles stadig nye metoder for dette (se under *Bygge bro mellom pasienter og forskere*, og kapittel 13, pkt. 2, *Planlegg og gjennomfør forskningsprosjekter på en god og grundig måte*).¹¹ Dette skjer over hele spektret av forskningsvirksomhet:

- formulering av forskningsspørsmålene
- utforming av prosjekter, blant annet å velge ut hvilke utfall som er viktige
- prosjektstyring
- utforming av brosjyrer med pasientinformasjon
- analyser og fortolkninger av resultater, og
- formidling og implementering av funn som grunnlag for et informert valg av behandling.

Involvere pasientene i forskning

Hvordan har det så skjedd at pasientene begynte å involvere seg i forskning? I kapittel 3 viste vi for eksempel hvordan altfor omfattende behandling som ble påtvunget kvinner med brystkreft, førte til spesielle utfordringer og endringer, både for en ny generasjon kliniske forskere og deretter for pasientene selv. Leger og pasienter samarbeidet for å sikre forskningsdokumentasjon som både oppfylte strenge vitenskapelige krav og tok hensyn til kvinnenenes behov. Da kvinner begynte å sette spørsmålstegn ved radikal mastektomi, signaliserte de at de var bekymret for mer enn bare bekjempelsen av kreften: De krevde å få sin stemme hørt når det gjaldt metodene som ble brukt for å finne effektive måter å håndtere sykdommen på.

For pasienter og publikum som ønsker å være fullverdig involvert som medforskere, finnes det flere muligheter. De kan engasjere seg enkeltvis eller som medlem av en interessegruppe for pasienter. Det finnes også tilrettelagte grupper, for eksempel fokusgrupper, som pasienter kan delta i. Uansett hvordan pasienter involverer seg, vil det helt klart være nyttig hvis de gjør seg kjent med de praktiske detaljene i forskningsmetodikken så de kan inngå i et effektivt partnerskap med fagpersoner. For å gjøre dette trenger de både kunnskap og opplæring i det som er deres rolle. I kapittel 12 vil vi forklare hvorfor måten denne presentasjonen gis på, særlig med hensyn til statistikk, er avgjørende for forståelsen. Det finnes også mange andre og mindre iøynefallende bidrag som pasienter og publikum kan komme med, særlig hvis vi kan skape en samarbeidskultur som godtar innspill og observasjoner sett fra pasientens ståsted.

Aktive pasientforskere kan i dag med takknemlighet se på de tidligere "pasientpionerene" som erkjente at de måtte stå på barrikadene og kreve endringer – og som innså at de trengte presis informasjon for å kunne gjøre det. I USA på 1970-tallet begynte en liten gruppe med kreftpasienter, ledet av Rose Kushner, å samle kunnskap for å bli slagkraftige. Deretter satte de i gang opplæring av andre. Kushner var brystkreftpasient og frilansskribent som tidlig i 1970-årene utfordret det tradisjonelle og autoritære forholdet mellom lege og pasient og nødvendigheten av radikal kirurgi.¹² Hun skrev en bok basert på

Testing Treatments – Hva virker?

sin egen grundige gjennomgang av dokumentasjon om effekten av radikal mastektomi. Mot slutten av tiåret var hun såpass anerkjent og hennes innflytelse så stor at hun arbeidet med det nasjonale kreftinstituttet i USA med å vurdere nye forskningsprosjekter.¹³ På samme vis var mangel på informasjon bakgrunnen for at kvinner i Storbritannia tok affære. Betty Westgate dannet for eksempel mastektomiforeningen i 1970-årene, og i 1980-årene grunnla Vicky Clement-Jones den frivillige organisasjonen CancerBACUP (nå en del av Macmillan Cancer Support).

Lekfolk bidrar til nytenkning om AIDS

"Kampen om troverdighet på AIDS-feltet har vært ført fra mange hold og har omfattet et usedvanlig bredt spekter av deltakere. At lekfolk har begynt å blande seg inn i målsettinger og krav for forskningsvirksomhet, har vært med på å forme de kunnskapene vi mener vi har om AIDS – akkurat som de har problematisert vår oppfatning om hva som er en "lekpersion" og hva som er en "ekspert". Det avgjørende har hele tiden vært om spesifikke faglige påstander eller bestemte talspersoner har vært troverdige. På et dypere nivå er det de faktiske mekanismene som inngår i troverdighetsvurderingen som har stått på spill: Hvordan slår man fast at vitenskapelige påstander er riktige, og hvem er det som bestemmer det? [Som denne studien viser,] diskusjoner *innenfor* forskningen er på samme tid diskusjoner *om* forskningen og hvordan den burde gjennomføres – og hvem som burde settes til å utføre den."

*Epstein S. Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge.
London: University of California Press, 1996.*

Personer med HIV/AIDS i USA på slutten av 1980-tallet, hadde eksepsjonelt gode kunnskaper om sykdommen sin. De var også politisk engasjert for å forsvare sine interesser mot rådende holdninger, og brøytet vei for pasienters deltakelse i utformingen av studier. Dette engasjementet førte til at pasientene ble tilbudt flere behandlingsmetoder i studiene, og en mer fleksibel utforming av studiene for å oppmuntre til større deltakelse. Eksemplet ble etterfulgt tidlig på 1990-tallet i Storbritannia da en AIDS-pasientgruppe var med på

Testing Treatments – Hva virker?

studier ved Chelsea and Westminster Hospital i London, og bidro til utformingen av studier.¹⁴

Disse AIDS-aktivistene fikk forskerne til å stramme seg opp: Det forskere hadde oppfattet som kaos forårsaket av organiserte pasientorganisasjoner, var i realiteten et berettiget angrep på forskernes oppfatning av usikkerhet. Før dette hadde forskerne oversett det som var viktig for pasientene. På den annen side fikk pasientene forståelse for hvor farlig det er å gjøre forhastede slutninger om virkningen av nye medikamenter, og det betenkelige i kravet om å lansere en "lovende" ny AIDS-medisin før den har vært evaluert skikkelig. Forskerne kan ha innvendt at å lansere nye medikamenter for å være "snille", bare forlenget pinen med usikkerhet både for nåværende og fremtidige pasienter. Pasientene på sin side forsvarte sitt standpunkt med at dette til syvende og sist fremskyndet forståelsen både hos pasienter og forskere for at det var nødvendig med kontrollerte evalueringer av behandlinger – disse måtte skje uten hastverk og være utformet i fellesskap, og dessuten ta hensyn til begge parter behov.¹⁵

I 1990-årene klarte en spesiell AIDS-studie å illustrere hvor viktig det var å få pasienter med i forskningen. Dette var på et tidspunkt da medikamentet zidovudin nylig var blitt introdusert i AIDS-behandlingen. Hos pasienter med langt fremskreden sykdom fantes det god dokumentasjon på at medikamentet var nyttig. Et neste spørsmål ble da om bruken av zidovudin tidligere i sykdomsforløpet kunne hemme utviklingen av AIDS og også øke sjansene for overlevelse. Det ble derfor igangsatt studier både i USA og Europa for å prøve ut denne muligheten. Den amerikanske studien ble stoppet på et tidlig stadium da man fant en mulig, men ennå ikke bekreftet, positiv effekt. Med aktiv deltakelse og etter samtykke fra pasientrepresentanter, og til tross for de amerikanske resultatene, fortsatte den europeiske undersøkelsen for å komme til en endelig konklusjon. De to konklusjonene ble svært forskjellige: zidovudin brukt tidlig i sykdomsforløpet så ikke ut til å gi noen fordeler. De eneste åpenbare effektene i denne sammenhengen var de uventede bivirkningene som fulgte av medikamentet.¹⁶

Hvordan pasienter kan true rettferdige undersøkelser

Å involvere pasienter i forskningsprosessen bidrar ikke alltid til rettferdig evaluering av behandling. En systematisk oversikt fra 2001 viste til noen svært positive erfaringer med slik involvering, men avdekket også enkelte virkelig reelle problemer. De fleste av disse skyldtes personenes manglende erfaring med denne typen samarbeid. For det første ble forskningsprosjektene ofte vesentlig forsinket. Men, det var også bekymringer knyttet til motstridende interesser, og hvor godt enkeltpasienter representerte sin gruppe og ikke bare sine egne interesser på prosjektmøtene.⁵

Mange av problemene syntes å stamme fra pasientenes mangel på kunnskap om hvordan forskning gjennomføres og finansieres. Noen situasjoner kan provosere frem desperate forsøk på å bruke behandlinger som ennå ikke er tilstrekkelig evaluert, og som kan forårsake mer skade enn gagn, også for døende pasienter. Vi har allerede nevnt hvordan pasienter og deres forkjempere drev lobbyvirksomhet for å lansere nye "lovende" medikamentbehandlinger for AIDS som hadde sine ulemper: Det forsinket kartlegging av behandlinger som fokuserte på utfall som var viktige for pasientene. Ganske nylig har enkeltpersoner og pasientgrupper i mangel på kunnskap kjempet på en måte som virker mot sin hensikt, og som har virket inn på utbredelsen av medikamenter for multipel sklerose og brystkreft.

På midten av 1990-tallet ble interferon tatt i bruk i behandling av pasienter med relapserende-remitterende multipel sklerose, til tross for svært sparsom dokumentasjon om positive effekt. Veldig snart begynte pasienter med alle typer multipel sklerose å kreve disse kostbare medisinene, og helsevesenet sa seg villige til å finansiere bruken. Interferon ble akseptert som standardbehandling for denne alvorlige sykdommen. Resultatet er at vi aldri får vite hvordan interferon best kan brukes i behandling av multipel sklerose – forskning ble aldri gjennomført, og nå er det for sent å snu. Etter hvert som tiden går, er det imidlertid noe som er blitt helt tydelig – interferon har svært ubehagelige bivirkninger, for eksempel influensaliknende symptomer.

Herceptin (trastuzumab) som vi fortalte om i kapittel 1, s. 9-10, er ingen vidundermedisin for alle kvinner som har brystkreft. Virkningen avhenger av en spesiell genkombinasjon i svulsten som bare finnes hos 1 av 5 kvinner med brystkreft. I tillegg har medikamentet potensielt alvorlige bivirkninger for hjertet. Press fra pasienter, som ga

Testing Treatments – Hva virker?

bensin på bålet til en vanvittig mediadekning, førte til press på politikere for at de skulle bøye seg for folkemeningen: Herceptin ble offisielt godkjent uten særlig hensyn til eksisterende dokumentasjon eller en erkjennelse av at man fremdeles ventet på en klargjøring av at fordelene ble oppveid av ulempene.

Høylytt mas om nye medisiner

"Nye medisiner er i sin natur uferdige produkter, fordi det ennå ikke foreligger komplett informasjon om deres sikkerhet, virkninger og kostnader.

Det er verdt å merke seg at entusiastisk støtte til alt som er "nytt" ikke bare er noe avisene sørger for, men også noe som ofte ses i andre mediekanaler og i medisinske og vitenskapelige fagmiljøer.

Å utnytte sin makt gjennom høylytt mas er ikke uvanlig i reklame rettet mot barn. Spørsmålet i denne sammenheng er om vi er vitne til et mas overfor pasientene i form av kvasiinformasjon med direkteannonsering mot forbrukerne der oppmerksomheten henledes på nye produkter, slik at pasienter, frivillige organisasjoner og leger, selvfølgelig, krever at disse må bli tilgjengelig. Hvis det er slik, trenger vi å få vite mer om hvem som kjører frem denne typen markedsføring, hvordan den faktisk påvirker leger og forbrukeratferd, og om den er tillatt innenfor gjeldende regelverk."

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;101:125-32

Er pasientorganisasjoner uavhengige?

En mindre kjent habilitetskonflikt er den mellom pasientorganisasjoner og legemiddelindustrien. De fleste pasientorganisasjoner har svært lite penger, er avhengig av frivillige og får lite med uavhengige midler. Økonomisk støtte fra legemiddelselskaper og fellesprosjekter med disse kan få pasientorganisasjonene til å vokse og bli mer innflytelsesrike, men kan samtidig påvirke pasientenes målsettinger, også når det gjelder

Testing Treatments – Hva virker?

forskningstemaer. Hvor stort dette problemet er, er ikke så lett å måle, men man får et fascinerende innblikk i saken fra en studie som er gjort for å finne ut hvor mye sponsormidler spiller inn for pasient- og forbrukerorganisasjoner som samarbeider med Det europeiske legemiddelkontoret. Denne organisasjonen godkjenner legemidler og overvåker innføring av nye medisiner i Europa. Til deres fortjeneste har de aktivt arbeidet for å involvere pasient- og forbrukergrupper i sine aktiviteter. Da 23 slike pasientorganisasjoner ble gjennomgått mellom 2006 og 2008, viste det seg at 15 fikk begrensede beløp eller store pengetilskudd fra legemiddelprodusenter eller organisasjoner tilknyttet legemiddelindustrien. I tillegg var det mindre enn halvparten av gruppene som oppga kilden for støtten, eller hvor mye de hadde mottatt.¹⁷

I enkelte tilfeller har pasientforeninger blitt etablert av legemiddelselskaper for å virke som lobbyister for selskapenes produkter. Et av selskapene som produserer interferon, startet for eksempel pasientgruppen "Action for Access" i et forsøk på å få det britiske helsevesenet til å gi interferon til MS-pasienter (se over).^{18,19} Budskapet som pasientene fikk høre var at interferon var effektiv, men altfor kostbart, når det som egentlig var viktig, var om interferon i det hele tatt var nyttig.

Hjelp fra borgere for å bedre helsetjenester

"Interessegrupper, de som selger legemidler og de som foreskriver dem, har ofte sammenfallende interesser og utgjør en mektig allianse som nesten bestandig driver beslutningstagere i en bestemt retning: til å foreta flere utprøvinger, gi flere retningslinjer, sørge for flere senger, tilby flere piller ...

Som en som har rapportert fra dette fagfeltet i mer enn ti år, registrerer jeg at det som vanligvis savnes i diskusjonen, er en stemme som på ekte vis representerer samfunnsinteressene. Sponsede interessegrupper er raskt ute med å bifalle en ny medisinsk behandling eller teknisk løsning, men nøler når det gjelder å kritisere den begrensede effekten, de voldsomme kostnadene eller den direkte faren forbundet med disse. Og i likhet med mange journalister har politikerne en tendens til å bli unødig skremt av erfarne medisinske fagpersoner og lidenskapelige forkjempere, som altfor ofte leier ut sin troverdighet til markeds kampanjer som utvider sykdomsdefinisjonene og fremmer de dyreste løsningene.

Allmuens lobbyvirksomhet innenfor helseområdet, godt drillet i hvordan vitenskapelig dokumentasjon kan brukes og misbrukes, kan gi oss en mer opplyst diskusjon om prioritering av utgifter. Slike borgergrupper kunne regelmessig avsløre villedende markedsføring i mediene og tilby publikum og politikere realistiske og godt funderte vurderinger av risikomomenter, fordeler og kostnader innenfor et mye bredere spekter av helsestrategier."

Moynihan R. Power to the people. BMJ 2011;342:d2002.

Bygge bro mellom pasienter og forskere

Over satte vi søkelyset på problemer som kan oppstå når pasienter involveres, og situasjoner der de uforvarende kan sette god og nødvendig forskning rettfærdige forsøk (fair tests) i fare. Som med alt annet er gode hensikter ingen garanti for at fordelene oppveier ulempene. Ikke desto mindre finnes det klare eksempler på hvor nyttig det er at forskere og pasienter samarbeider for å gjøre forskningen mer relevant og bedre planlagt. Det er derfor mange forskere som aktivt forsøker å finne pasienter å samarbeide med.

Testing Treatments – Hva virker?

Et eksempel på hvor verdifullt et slikt samarbeid er i forberedelsesprosessen: Sammen med potensielle pasienter kartla forskere og pasienter noen av de vanskelige spørsmålene knyttet til forskning på behandling ved akutte tilstander. Skal man lykkes bedre med å behandle akutt hjerneslag, må det skje så raskt som mulig etter hendelsen. Fordi forskerne var usikre på hvordan de skulle gå frem, ba de om bistand fra pasienter og pleiere. De arrangerte en idédugnad med en gruppe pasienter og helsepersonell, og tok også initiativ til fokusgrupper med eldre personer. På bakgrunn av dette ble det satt opp en plan for en studie, og pasienter hjalp forskerne med å utarbeide og revidere informasjonsbrosjyrer om studien.²⁰

Det grundige arbeidet på dette foreløpige stadiet munnet ut i planer for en randomisert studie som raskt ble godkjent av den forskningsetiske komiteen. Medlemmene i fokusgruppen var blitt klar over det etiske dilemma rundt det å innhente informert samtykke fra noen i en akutt sykdomssituasjon, en situasjon som godt kan gjøre dem forvirret, ute av stand til å kommunisere eller til og med bevisstløse. Medlemmene i gruppen kom med forslag som førte til en akseptabel løsning for alle parter, og informasjonsbrosjyrene ble vesentlig forbedret.

Samfunnsvitere blir stadig oftere innlemmet som medlem av forskningsgrupper. Sammen med pasientene bidrar de med formelle undersøkelser av de mer sensitive aspektene ved sykdom, noe som gjør studiene bedre. I forbindelse med en klinisk studie av menn med lokalisert prostatakreft ønsket forskerne å sammenlikne tre svært forskjellige behandlingsmetoder – kirurgi, strålebehandling eller en "vente og se"-holdning. Dette skapte problemer både for klinikerne som inviterte til studien, og for pasienter som skulle bestemme seg for om de ville delta. Legene følte såpass stort ubehag ved å beskrive "vente og se"-tilnærmingen, at de ordla seg nølende fordi de trodde at potensielle deltakere ville synes at dette var uakseptabelt. Samfunnsforskere ble bedt om å se på problemet for å finne ut om undersøkelsen i det hele tatt lot seg gjennomføre.

Resultatene samfunnsforskere kom frem til var tydelige.²¹ Hvis "vente og se" skulle være et akseptabelt tredjevalg, måtte det beskrives som "aktiv overvåking". Det måtte heller ikke komme som siste punkt i legens informasjon til pasienter som ble spurt om å være med, og legen måtte være nøye med å beskrive «aktiv overvåking» på en forståelig måte.

Testing Treatments – Hva virker?

Denne forskningen ble en brobygger mellom lege og pasient som kartla begge parters spesifikke problemer og som enkelt kunne rettes på ved å presentere behandlingsalternativene på en bedre måte. Det førte blant annet til at andelen som var villige til å være med i studien, gradvis økte over tid fra fire av ti til sju av ti. Denne raskere rekrutteringen betydde at effekten av alle behandlingene for lokalisert prostatakreft viste seg på et tidligere tidspunkt enn om disse forberedelsene ikke var blitt gjort. Siden prostatakreft er en vanlig tilstand, er det mange som kommer til å dra nytte av dette fremover, og kanskje tidligere enn de ellers ville gjort.

Samarbeid lover godt for fremtiden

Det finnes utallige måter for pasienter og publikum å engasjere seg i behandlingsutprøving (testing treatments) på. Vi har allerede antydnet at de kan bli de viktigste drivkreftene for å kartlegge hull i vår forståelse og finne nye måter å gjøre ting på. Forskerne kan legge til rette for dette. Pasienter og publikum kan være med i enkelte stadier av arbeidet, men ikke i andre. De kan delta fra det punkt der man blir klar over viktige forskningsspørsmål, til formidling og implementering, og til å oppdatere systematiske oversikter. De kan også utføre andre oppgaver innenfor prosjektet. Noen ganger kan de selv ta initiativ til forskningsprosjekter. Det er ingen faste regler: Det som blir anvendt av strategier og tilnærminger, vil legge føringer for prosjektet. Studien av prostatakreft som vi beskrev over, er et eksempel på at metodene hele tiden er under utvikling – også i løpet av et prosjekt.

Når pasienter og forskere samarbeider utgjør de en mektig gruppe som kan redusere kunnskapshull, noe som vil være til gagn for alle. Det finnes ulike metoder som kan muliggjøre denne type samarbeid, som er tilpasset det enkelte forskningsprosjekt og er en døråpner for godkjenning og støtte fra nasjonale forskningsorganisasjoner. Det lover godt for fremtiden.

Hovedpunkter

- Samarbeid mellom pasienter og forskere kan bidra til å kartlegge og redusere kunnskapshull i medisinsk behandling
- Innspill fra pasienter kan gjøre forskningen bedre
- Pasienter kan noen ganger uforvarende sette rettferdige tester i fare
- Samarbeid mellom pasientorganisasjoner og legemiddelindustrien kan resultere i fordreid informasjon om behandlingseffekter
- For å være nyttige samarbeidspartnere trenger pasienter mer kunnskap om forskning generelt og enklere tilgang til upartisk informasjon
- Det finnes ikke bare én måte å samarbeide på i forskningsprosessen
- Pasientdeltakelsen må være tilpasset det spesifikke forskningsformålet
- Metoder for å engasjere pasienter i forskning utvikles stadig

12 Hvordan får vi så et bedre helsevesen?

I de foregående kapitlene har vi samlet en rekke eksempler for å illustrere hvorfor medisinsk behandling kan – og burde – basere seg på grundig forskning om spørsmål som er viktige for pasientene. Uansett om vi er en del av det generelle publikum, pasienter eller helsepersonell, berører effektene av behandlinger oss alle i en eller annen forstand. Solid dokumentasjon fra rettferdige tester har virkelig betydning.

I dette kapitlet vil vi se på hvordan slik dokumentasjon kan forme helsetjenestene, og at den enkelte pasient og lege i felleskap kan bestemme valg av behandling. Gode beslutninger må skje på grunnlag av god dokumentasjon, som viser oss de sannsynlige konsekvensene av ulike behandlingsmetoder. Betydningen og verdien av disse konsekvensene vil imidlertid variere fra person til person. Samme dokumentasjon kan føre til ulike beslutninger for ulike pasienter. Det kan for eksempel være svært mye viktigere for en profesjonell musiker at fingrene fungerer hundre prosent, for en kokk at luktesansen er på topp, og for en fotograf at han eller hun har godt syn, enn det er for andre mennesker. Det kan derfor hende at disse pasientene er villig til å ta større risiko for å oppnå et godt resultat som er viktig for dem. Forholdet mellom dokumentasjon og beslutninger er komplekst, så det meste av dette kapitlet vil ta for seg vanlige spørsmål knyttet til dette.

Men før vi kommer så langt, vil vi gå nærmere inn på ”å ta beslutninger i fellesskap” og vise hvordan dette arter seg i praksis. Felles beslutninger er den gylne middelvei mellom faglig ovenfra-og-ned-holdning og det å overlate pasientene til seg selv for å ta bestemmelsen. Pasienter klager jevnlig over at de får for lite informasjon, samtidig kan de, naturlig nok, ha ulikt syn på hvor mye ansvar de er forberedt på å ta.^{1, 2}

Beslutninger i fellesskap

"Å ta beslutninger i fellesskap kan defineres som 'prosessen med å involvere pasienter i kliniske avgjørelser'. Det er et etisk prinsipp som innebærer at leger bør jobbe for å definere problemer såpass klart og åpenhjertig at pasientene kan forstå usikkerheten som knytter seg til de fleste medisinske avgjørelser, og derfor akseptere at det må tas et valg mellom alternative metoder. Ekspertisen til legen ligger i diagnostisering og kartlegging av behandlingsmetoder ut fra kliniske vurderinger; pasientens rolle er å identifisere og formidle hans eller hennes verdisyn og personlige preferanser, slik disse er formet gjennom deres sosiale situasjon."

Omarbeidet fra: 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. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 2009, s. 39.

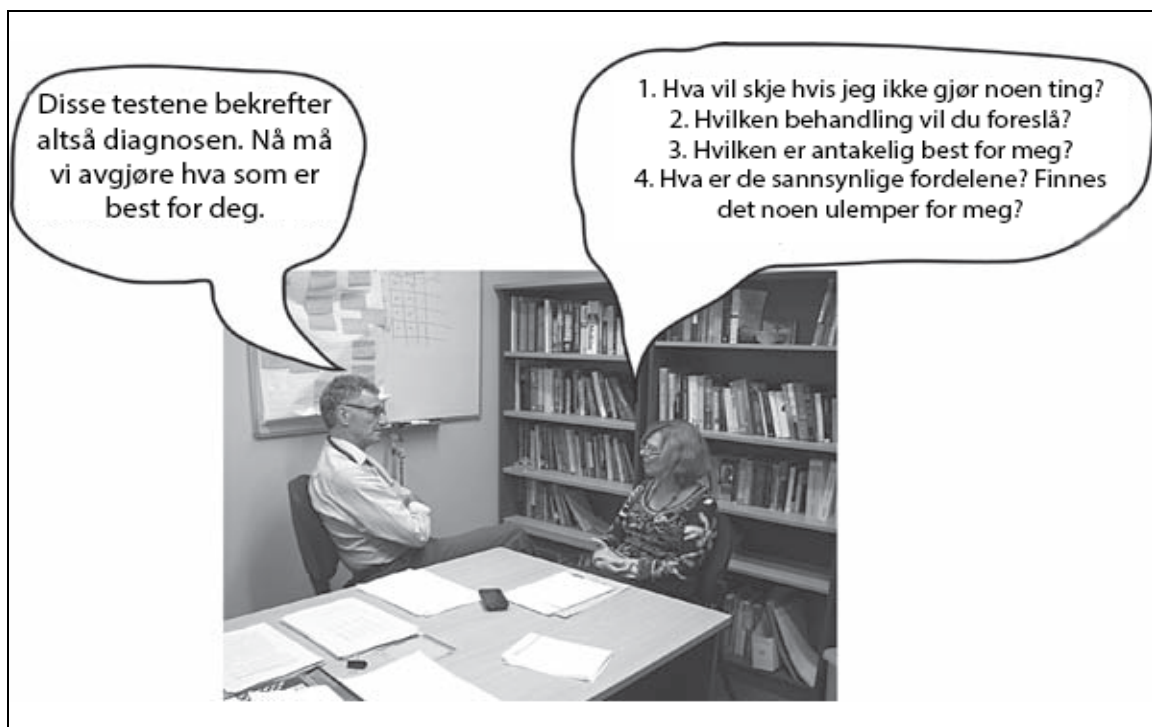
Noen pasienter ønsker ikke å få detaljert informasjon om sykdommen sin og de ulike behandlingsmetodene, og vil helst overlate alt til de faglige veilederne, mens mange er ivrige etter å få vite mer. For dem som ønsker flere opplysninger, bør det være god tilgang til godt formulert materiale og til utdannet helsepersonell som kan fortelle dem hvor og hvordan de enklest mulig kan få tak i det, i det formatet som måtte passe pasienten best.

Hva som kjennetegner en "ideell legekonsultasjon", kan variere veldig fra person til person. Noen er tilfreds med å innta en passiv rolle, mens andre ønsker å ta styringen. Å innta en mer deltagende rolle i beslutningsprosessen, på legens oppfordring, kan kanskje gi den enkelte størst utbytte og dermed være det som pasienter flest foretrekker, når de erfarer hvordan dette fungerer. Et enkelt spørsmål fra en pasient kan åpne opp en dialog, slik vi viser nedenfor. Et annet viktig poeng er at pasientene kan bli mer engasjert i sin egen behandling når de opplever å stå på like fot med legen, uansett hvor mye de velger å involvere seg.

Hvordan oppfatter du tankene i denne boken?

Selv om ingen legekonsultasjoner er like, er de grunnleggende prinsippene for å komme til en best mulig konklusjon, slik vi ønsker å vise med denne boka, de samme. Målet er at både pasient og lege skal sitte igjen med en tilfredsstillende følelse av at de i fellesskap har arbeidet seg gjennom momentene i lys av den mest relevante og beste dokumentasjonen som foreligger. Pasienter oppsøker leger med en lang rekke helseproblemer – noen kortvarige; noen langvarige; noen livstruende; andre bare "plagsomme". Deres personlige omstendigheter vil være forskjellige, men alle vil ha spørsmål som må besvares før de kan bestemme seg for hva de vil gjøre.

La oss illustrere dette først med en konsultasjon mellom en pasient og en lege om et vanlig problem: osteoartritt (slitasjegikt) i knærne. Deretter vil vi ta for oss noen grunnleggende momenter om bruk av forskningsdokumentasjon for å besvare spørsmål som pasienter med en lang rekke tilstander har når de oppsøker legen, og som kanskje leserne av denne boken sitter igjen med etter å ha lest de tidligere kapitlene.



Dialog mellom lege og pasient, og noen spørsmål som må stilles.

Felles avgjørelser: Konsultasjon om en vanlig tilstand

Lege: Du har altså moderat osteoartritt i knærne, noe som er vanlig etter hvert som man blir eldre. Det kalles gjerne slitasjegikt. Vanlig forløp er at tilstanden varierer noe – blir bedre eller verre – men med en sakte forverring i løpet av år eller tiår. Hvordan plager dette deg i dag?

Pasient: Vel, hvis jeg overdriver ting, blir knærne ganske smertefulle og kan være det i flere timer slik at jeg får problemer med å sove. Den siste tiden har smerten vært verre, og jeg har vært bekymret for at jeg må ta en operasjon og sette inn et kunstig kneledd.

Lege: En slik operasjon er absolutt et alternativ, men vi venter gjerne med det til vi har prøvd andre tiltak.

Pasient: Så hva annet kan du foreslå?

Lege: Vanlig smertestillende eller betennelsesdempende medisin hjelper mange til å takle smerten. I tillegg til medisiner kan øvelser for å styrke musklene rundt kneet bidra til å opprettholde funksjonen og redusere smertene. Kunne du tenke deg å høre mer om det?

Pasient: Medisinene er ikke gode for magen min, så jeg vil gjerne få vite mer om øvelsene.

Lege: Bra. Du skal få en brosjyre av meg som forklarer noen av dem, men jeg vil også at du får time hos vår fysioterapeut. I mellomtiden kan du trygt ta paracetamol regelmessig for smertene og holde deg aktiv.

Pasient: Det er sikkert nyttig, men finnes det ikke flere behandlingsmetoder?

Lege: Det finnes flere behandlinger for alvorlige tilstander av osteoartritt. Men på nåværende stadium kan det godt hende at du vil oppleve en gradvis forbedring etter hvert som du bygger opp musklene med trening. Du vil sove bedre fordi du har mindre smerter, og generelt sett vil du være i stand til å gjøre mer. Du kan også vurdere å begynne å svømme eller lufte hunden litt oftere, noe som ikke bare vil styrke musklene, men også få deg til å føle deg bedre. I tillegg kan det hjelpe deg å holde vekten i sjakk! Jeg tror vi helst skal la de mer drastiske alternativer ligge til vi ser hvordan situasjonen blir med trening og smertestillende. Men ikke nøy med å kontakte meg hvis du blir skuffet over framgangen.

Overføre forskningsdokumentasjon til praktisk kunnskap

Spørsmål 1: Er det ikke verdt å prøve alt når en pasient har en livstruende sykdom?

Det kan være fristende å prøve den siste "vidundermedisinen" eller gjøre som en eller annen kjendis som i et ukeblad påstår å ha hatt god effekt av en behandling – kanskje "alternativ" medisin som er godt markedsført, men ikke utprøvd. Vanlige behandlinger kan virke mye mindre spennende og lovende. Men de fleste behandlinger som brukes for livstruende tilstander, har vært gjennom grundige undersøkelser for å fastslå hvor effektive og trygge de er. Å finne frem til den beste dokumentasjonen før man går i gang med behandling, kan spare mye tid, bekymringer og penger.

Vanlig skolemedisin erkjenner stort sett at det finnes grader av usikkerhet om effekt og sikkerhet når det gjelder behandlinger de tilbyr. Målet er å redusere usikkerhetsmomentene til et akseptabelt nivå gjennom utprøving, og hele tiden systematisk gjennomgå dokumentasjon for å forbedre de behandlingsmetodene som finnes. Slike forbedringer er helt avhengige av bidrag fra pasientene, som innser at dette er eneste måten å oppnå solide fremskritt på.

Det er forståelig at pasienter med livstruende sykdommer blir så desperate at de vil prøve alt, også "behandlinger" som ikke har vært testet. Men det vil være mye bedre om de blir med i en passende klinisk undersøkelse der en ny behandlingsmetode blir sammenliknet med den beste metoden som finnes til nå. En slik sammenlikning vil ikke bare synliggjøre de ekstra fordelene som ligger i den nye behandlingen, men også de skadene eller ulempene som kan følge med på lasset. Livstruende tilstander kan trenge kraftig lut – og det finnes ingen behandling uten en eller annen form for bivirkning. Dette gjør det ekstra viktig at en ny behandling blir testet grundig og objektivt, slik at funnene kan registreres systematisk, og man kan se hvor sannsynlig det er at den virker.

Spørsmål 2: Selv om pasienter kanskje ønsker å få vite at en behandling "virker", så kan det jo hende at de ikke vil ha alle detaljer?

Det er viktig å finne balansen mellom for mye informasjon og å unnlate å gi nødvendig informasjonen for at pasienten skal kunne foreta et informert valg. Like viktig er det å huske at en person godt kan trenge noe informasjon i startfasen, men trenger mer senere når de i forkant av en avgjørelse må veie for og imot. I løpet av en konsultasjon skal både lege og

Testing Treatments – Hva virker?

pasient kunne være sikre på at pasienten har nok opplysninger til å kunne bestemme seg sammen med legen for hva som er tilrådelig fremgangsmåte. Men det er ikke alt. Hvis pasienten har flere spørsmål etter å ha tenkt gjennom saken og ønsker flere detaljer, skal legen hjelpe med å finne svar på spørsmålene og klargjøre det som virker diffust.

Enkelte alternativer kan medføre spesielle problemer. Det kan være at pasienten må velge mellom to onder. I kapittel 4 skrev vi om aortaaneurisme – utvidelse av hovedpulsåren – som kan føre til fatal indre blødning. En omfattende operasjon kan løse problemet, men en eller to pasienter av 100 vil likevel dø av selve operasjonen. Derfor er det en avveining mellom risiko for å dø under operasjon eller senere risiko for sprukken pulsåre som ofte har dødelig utgang. I det lange løp er operasjon det sikreste, men noen pasienter kan av forståelige grunner velge bort operasjon, eller kanskje utsette den til etter en bestemt begivenhet, for eksempel datterens bryllup. Så i stedet for å hoppe på en løsning umiddelbart, er det bedre å avveie risiko og tidspunkt.

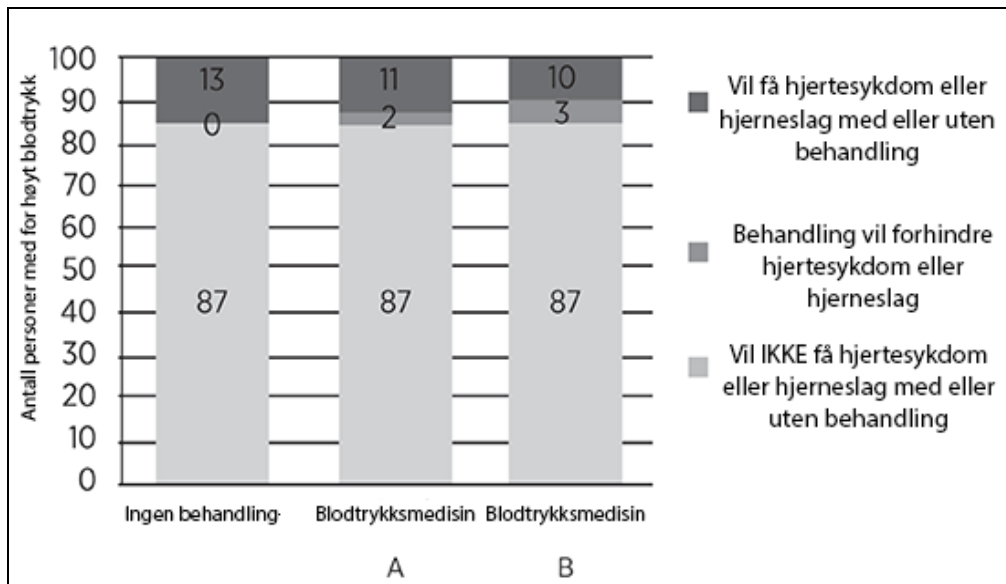
Spørsmål 3: Statistikk er forvirrende – må pasientene virkelig sette seg inn i tall?

Måten tall blir presentert på, kan virke avskrekkende – eller rett og slett villedende. Men hvis du virkelig ønsker å sammenlikne en behandlingsmetode med en annen, eller finne ut hvordan tilstanden din påvirker andre som deg, vil tall alltid være en del av bildet. Men noen tallpresentasjoner er mer nyttige enn andre.

For at tallene skal være mest mulig forståelige for lekfolk (og også leger!), er det best å bruke frekvenstall. Det betyr å benytte faktiske og hele tall. Derfor er det bedre å si 15 personer av 100 enn 15 %. Det er også nyttig å presentere tallene ikke bare med ord, men også i en eller annen grafisk fremstilling – for eksempel fargekodede stolpe- og kakediagrammer, figurer av mennesker/smilefjes etc., og også tabeller. Å fremstille data og tall slik betyr at flest mulig kan forstå hva dataene betyr og dermed bruke slike grafiske verktøy i sine avgjørelser.

Her brukes stolpediagram til å forklare innvirkningen av blodtrykksmedisiner på risikoen for hjertesykdommer og slag hos pasienter med høyt blodtrykk over en tiårsperiode.³

Testing Treatments – Hva virker?



Hva skjer med 100 personer som deg de neste 10 årene?

Av 100 personer med høyt blodtrykk som ikke tar behandling, vil 13 forventes å få hjertesykdom eller hjerneslag de neste ti årene. Hvis alle 100 personer tok blodtrykksmedisin A, ville bare 11 av dem bli rammet av disse sykdommene – og to av dem ville unngå å bli syke. Hvis alle 100 hadde tatt blodtrykksmedisin B, ville 10 fått hjertesykdom/hjerneslag mens tre ville unngått det. Det er klare og forståelige opplysninger, men likevel blir slike enkle tall ofte rapportert på en måte som bare statistikere forstår.

La oss nå se på hvordan tallene fungerer i en tabell i stedet for et stolpediagram. I dette eksemplet vil vi konsentrere oss om den bedre behandlingen, nemlig medisin B:

Vi legger inn det faktiske antallet og fyller ut informasjonen.

	INGEN BEHANDLING	MED MEDISIN B
Hjertesykdom eller hjerneslag (i løpet av 10 år)	13 av 100 personer	10 av 100 personer
Ingen hjertesykdom eller hjerneslag	87 av 100 personer	90 av 100 personer
TIL SAMMEN	100	100

Testing Treatments – Hva virker?

Uten behandling er risikoen for hjertesykdom eller hjerneslag 13 % (eller 13 av 100), mens med medisin B er risikoen 10 % (eller 10 av 100) – en forskjell på 3 % (eller 3 av 100). Siden medisin B forhindrer 3 tilfeller av de 13 tilfellene med hjertesykdom eller hjerneslag, utgjør det en relativ risikoreduksjon på 3/13 eller rundt 23 %. Da kan vi si at med behandling er det en **absolutt** risikoreduksjon på 3 %, mens den **relative** risikoreduksjonen er på 23 %. Dette er to forskjellige måter å uttrykke den samme tingen på.

Den relative risikoreduksjonen er alltid et høyt tall – og noen ganger atskillig høyere – og vekker dermed gjerne større oppmerksomhet. Hvis du altså ser en overskrift som sier ”23 % reduksjon i antall slagtilfeller” forteller det deg svært lite – fordi det sier ingenting om hvor mange mennesker som totalt sett er rammet, eller om tidsrommet, eller det viktigste: Hvor stor risikoen for hjerneslag er uten noen form for behandling. Antakelig er dette tallet den relative risikoreduksjonen (men det må du sjekke ut).

Tallene er noen ganger svært forskjellige. Ta for eksempel beskrivelsen av en prostatascreeningstudie i en avis. Det virker enormt når det står: ”Kan redusere dødeligheten med 20 %”. Resultatene kunne også vært presentert som ett forhindret dødsfall pr. 1410 mennesker (eller så lite som 0,07 %, dvs. sju premature dødsfall som er forhindret pr. ti tusen undersøkte personer). 20 % er den relative risikoreduksjonen, mens 0,07 % er den absolutte risikoreduksjonen. Det siste prosenttallet er mye mindre på grunn av den lave dødeligheten som skyldes prostatakreft – og tallet ville antakelig ikke ha nådd opp til avisoverskriftene. Saken er at hvis en påstand i en overskrift virker svært optimistisk, så er den nok nettopp det!⁴

Ikke la deg lure av iøynefallende statistikk

"La oss si at risikoen for å få hjerteinfarkt når du er i 50-årene, er 50 prosent høyere med høyt kolesterolnivå. Det høres ganske ille ut. La oss da si at den ekstra risikoen for å få hjerteinfarkt hvis du har høyt kolesterol, bare er på 2 prosent. Det høres greit nok ut for meg. Men dette er akkurat det samme (hypotetiske tall). Så la oss heller gripe det an slik: Av 100 menn i 50-årene med normalt kolesterol, vil fire forventes å få hjerteinfarkt, mens av 100 menn med høyt kolesterol vil seks forventes å få hjerteinfarkt. Det er to ekstra hjerteinfarkt pr. 100."

Goldacre B. Bad Science. London: Fourth Estate 2008, pp. 239-40.

Tall spiller altså en rolle, og hvis de blir presentert på en god måte, kan de hjelpe pasienter til å ta en avgjørelse. De bør ikke nøle med å spørre legen om han eller hun kan forklare resultatene på en forståelig måte – med visuelle hjelpemidler for å få frem poengene hvis nødvendig. Dersom man skal ta en felles avgjørelse om behandlingsmetode, må både lege og pasient ha det klart for seg hva tallene faktisk betyr.

Spørsmål 4: Hvordan kan man vite at forskningsdokumentasjonen gjelder en selv?

Alle avgjørelser tar utgangspunkt i tidligere erfaringer av et eller annet slag, individuelle eller kollektive. Rettferdige medisinske forsøk som randomiserte studier er rett og slett godt systematiserte varianter av denne erfaringen, utformet for i størst mulig grad å redusere forutinntatthet og skjevframstillinger. Men uansett hvor systematiske de er, så vil det alltid være noe usikkerhet om i hvilken grad tidligere erfaring former rådet vi gir neste pasient. Hvis pasientene i en rettferdig studie har samme lidelse, er på samme stadium eller alvorlighetsgrad i sin sykdom som den aktuelle personen, er den mest fornuftige antakelsen at denne personen vil reagere som de andre, med mindre det er gode grunner for å tro at deres tilstand har vært vesensforskjellig.

Selv om forskningsdokumentasjonen er relevant for en pasient, så kan selvfølgelig vedkommende med god rett spørre: "Folk er forskjellige, så det må vel være slik at de kan reagere forskjellig også?" En "rettferdig studie" kan bare si oss hva som fungerer som et

Testing Treatments – Hva virker?

gjennomsnitt, men kan sjelden garantere at en behandlingsmetode vil fungere like godt for alle, og den kan vanligvis ikke forutsi hvem som vil oppleve uønskede bivirkninger.

Forskningsdokumentasjon kan være veiledende for å finne den behandlingen som sannsynligvis er best, før den deretter blir gitt til den enkelte. Når det gjelder visse former for hudutslett, for eksempel, kan kunnskapsbasert (dokumentert) behandling anvendes for en del av kroppen, mens en annen del kan brukes til å kontrollere resultatet (se kapittel 6, s. 73). Ved å sammenlikne reaksjonene på de to områdene av kroppen kan både lege og pasient kunne si om behandlingen fungerer, eller om den har en ugunstig virkning. Det er faktisk vanlig med et "testområde" når man første gang tar i bruk hudbehandlinger, for eksempel mot akne og uren hud.

Men vanligvis har vi ikke mulighet for å gjøre en slik enkel sammenlikning. For enkelte kroniske tilstander som ikke er livstruende, for eksempel smerter eller kløe, er det mulig å gjenta perioder med og uten et medikament hos den samme pasienten. Denne tilnærmingen kalles også "n-av-1-studie", som betyr at antall (n) deltakere i studien er 1; altså en enkelt pasient. For slike studier av enkeltpasienter gjelder fremdeles prinsippene for rettferdig gjennomføring som vi skisserte i kapittel 6, blant annet en objektiv eller blindet vurdering av resultat etc. Ideelt sett skulle vi derfor brukt placebokontroll av hudbehandlinger eller tabletter, men dette er ofte vanskelig å organisere.

For mange tilstander gjelder det imidlertid at vi ikke kan "prøve og se": Utfallet er for langt unna eller for usikkert. Det er for eksempel umulig å vite om aspirin vil forhindre hjerneslag hos en pasient før det er for sent. Dette er et problem i de fleste tilfeller av forebyggende medisin, og også når det gjelder behandlinger av mange akutte tilstander, for eksempel hjernehinnebetennelse, lungebetennelse eller slangebitt, der vi ikke har anledning til å teste ut behandlingen hos hver pasient og vente og se. Da må vi eventuelt velge å benytte oss av dokumentasjon med erfaringer fra å ha studert andre tilfeller.

I praksis, dersom vi er trygg på at dokumentasjonen er relevant, er det derfor viktig å spørre seg om alvorlighetsgraden hos pasienten (eller forventet risikonivå hos dem som fremdeles er friske) er sammenliknbar med personene som inngår i studien. Vanligvis har pasienter som er alvorligere rammet, størst utbytte av behandling. Hvis altså alvorlighetsgraden er lik eller større i studiene som påviser at en behandlingsmetode er nyttig, kan vi være forholdsvis trygge på at dokumentasjonen er aktuell. Dersom sykdommen er mindre alvorlig (eller forventet risiko er lav for personer som fremdeles er

Testing Treatments – Hva virker?

friske), er kjernepunktet om en mindre bedring enn det som fremgår av studien, fremdeles vil være verdt behandlingen.

Spørsmål 5: Vil ikke gentesting og "skreddersydd medisin" bety at leger kan tilpasse nødvendig behandling i hvert enkelt tilfelle og dermed gjøre alt dette overflødig?

Selv om det er en besnærende tanke med tilpasset behandling for enkeltpasienter, og dette kanskje vil være mulig for bestemte lidelser, er det usannsynlig at det blir vanlig fremgangsmåte innen medisinsk behandling. Som vi forklarte da vi diskuterte gentesting i kapittel 4 (s. 44-45), oppstår de fleste sykdommer ikke bare fra komplekse vekselvirkninger mellom flere gener, men også fra enda mer komplekse samspill mellom gener og miljøfaktorer.

Genetiske analyser har vært viktig for å kunne ta informerte avgjørelser for familier og enkeltpersoner med arvelige sykdommer, for eksempel Huntingtons sykdom, talassemi (arvelige blodsykdommer) og enkelte andre (for det meste sjeldne) lidelser. Den genetiske informasjonen har vært til stor nytte når man skulle gi råd til familier med slike tilstander. Når det gjelder de mer vanlige sykdommene vi alle blir utsatt for, har imidlertid en genetisk analyse lite å tilføye til det som allerede finnes gjennom familiehistorikk og kliniske undersøkelser. Denne situasjonen vil antakelig endre seg, men vår nåværende kunnskap er såpass begrenset at vi bør være forsiktige med å overtolke risikoen for vanlige sykdommer ut fra en gentest.

Vi vil gjerne understreke at ingen av denne bokens forfattere har fått laget sin genetiske profil, og vi har heller ingen planer om det. Så det burde ikke komme som noen overraskelse at vi på generelt grunnlag vil fraråde mot gentesting, med mindre man har (i) en familiehistorikk som kan tyde på en bestemt og kjent genetisk sykdom, eller har (ii) en av de få kjente lidelsene pr. i dag der et eller flere gen(er) kan forutsi klart hvem som vil reagere på en bestemt behandling.

Spørsmål 6: Hvis noen har en sykdom som blir undersøkt i en pågående klinisk studie, hvordan kan de få vite om det hvis legen ikke kjenner til det? (Se også Tilleggsressurser)

Færre enn en av 100 som går til legen, blir med i en klinisk studie. Andelen varierer betraktelig etter tilstand og omstendigheter. Også på kreftsykehus, der studier blir brukt og har stor tilslutning, er det et stort spenn. De fleste barn med kreft er med i studier, men

Testing Treatments – Hva virker?

bare en av ti voksne. Deltakelse i forskningsstudier avhenger av sykehuset pasienten er tilknyttet: Hvis dette sykehuset ikke er med på studien, vil de ikke kunne la sine pasienter delta. Pasientene bør derfor prøve å finne et sykehus som driver med kliniske studier. Det finnes enkelte regionalbaserte studier der pasienter kan melde seg direkte, for eksempel i forskningsprosjekter som kartlegger metoder for å hjelpe personer med psykiske problemer som depresjon eller angst. I det siste har noen studier invitert personer til å delta direkte gjennom internett. Det gjaldt for eksempel et nylig prosjekt for å finne virkningen av uttøyning før trening: Deltakerne møtte aldri opp på et sykehus, men fikk alle instruksjoner og oppfølging over internett.

Hvis legen virker uvillig til å få pasienter med i studier, burde de prøve å finne ut hvorfor. Det kan for eksempel hende at pasientene ikke er egnet. Men det kan også være at legen misliker det pålagte ekstraarbeidet med regelverk som er en belastning for dem (se kapittel 9). Pasienter som tror at de er kvalifisert til å delta i en pågående studie, burde ikke gi seg. Hvis pasienten vet om en passende studie og gjør det klart at han eller hun ønsker å delta, bør legen støtte opp om dette.

Spørsmål 7: Hvordan kan man vurdere om dokumentasjonen (på nettet eller andre steder) er pålitelig? Hva bør man se etter?

Dessverre finnes det ikke noen bestemte eller helt pålitelige sett av kjennetegn som viser om informasjonen er til å stole på. Hvis du ikke selv skal gjennomgå selve forskningsdokumentene, må du stole på andres vurderinger. Det er derfor viktig å se på hva slags kompetanse denne personen (eller organisasjonen) synes å ha, og merke seg om det finnes underliggende interesser eller skjulte motiver. Spør deg så om du stoler på at de har funnet og vurdert den beste forskningen: er den forklart og referert?

La oss for eksempel si at noen ønsker å få vite om betakaroten (knyttet til vitamin A) øker eller minsker risikoen for kreft. Et google-søk på "beta-caroten cancer" gir mer enn 800 000 resultater på engelsk. Når man ser på de første ti, er det fire primære forskningsstudier og seks som er anmeldelser eller vurderinger. Av de seks er det tre som inneholder reklame for vitaminer eller alternative medisiner på samme side; dette er et varsko.

På en av disse mindre pålitelige nettsidene står det:

Testing Treatments – Hva virker?

Spørsmål: Kan betakaroten forhindre kreft? Svar: Studier viser at betakaroten kan bidra til å redusere risikoen for kreft. Betakaroten finnes i gule, røde og mørkegrønne grønnsaker. Det finnes også i frukt. Det er vanlig å tro at hvis man tar et betakarotentilskudd, vil det ha samme effekt som å spise frukt og grønnsaker som inneholder stoffet. Men dette er ikke tilfelle. Studier har avdekket økt risiko for lungekreft blant de som deltok.

I tillegg til reklamen blir det nevnt "studier" uten ytterligere beskrivelser eller referanser til publiserte studier, noe som er mistenkelig. Det er umulig å vite om forfatteren har søkt etter og vurdert disse "studiene", eller bare kommet over dem og har likt konklusjonene.

Dette kan settes opp mot Wikipedia-artikkelen (også blant de ti første):

En gjennomgang av alle randomiserte kontrollerte studier innen vitenskapelig litteratur gjennomført av Cochrane Collaboration og publisert i JAMA i 2007, viser at β -karoten ga en økning i dødelighet på mellom 1 og 8 % (relativ risiko 1,05 %, konfidensintervall 1,011,08).[15] Denne metaanalysen inkluderte imidlertid to større studier av røykere, så det er ikke klart om resultatet gjelder for befolkningen generelt.[16]

Denne artikkelen viser til typen dokumentasjon (randomiserte studier) og gir referanser (tallene i hakeparenteser). Det er betryggende at den ikke har annonser, og at det er oppført spesifikke opplysninger om dokumentasjonen.

Spørsmål 8: Finnes det pålitelige informasjonskilder som kan anbefales? (Se også Tilleggsressurser)

Det finnes ikke en enkelt informasjonskilde for alle sykdommer og behandlingsmetoder. Leserne kan utvikle sine egne ferdigheter ved å anvende prinsippene i denne boken. Foruten kapittel 6-8 i denne boken gir *Smart Health Choices*⁵ noen tips om hvordan du kan finne informasjon av god kvalitet, og hva du skal se etter.

På de nettsidene som er tilgjengelige, er det bare noen få som i det store og hele baserer seg på systematiske oversikter. Noen av disse er "Cochrane database of Systematic

Testing Treatments – Hva virker?

Reviews” (www.cochrane.org/cochrane-reviews), som har sammendrag som er lett forståelig for et vanlig publikum, og nettstedet IQWIG (på tysk, men også oversatt til engelsk på www.informedhealthonline.org). I tillegg er det mange nettsider som har nyttig informasjon generelt, men som ikke baserer seg på systematiske oversikter over den beste dokumentasjonen som finnes, for eksempel NHS Choices (www.nhs.uk) og PubMed Health (www.pubmed.gov/health), som begge inneholder informasjon av høy kvalitet.

Det er selvfølgelig mye man må være på vakt overfor. Særlig er det viktig å være obs på underliggende interesser, for eksempel nettsteder som profiterer økonomisk på at folk tror på informasjonen som står der, eller andre som prøver å selge et eller annet. Dette kan imidlertid være vanskelig å oppdage. Vi nevnte for eksempel i kapittel 11 at noen pasientorganisasjoner unnlater å oppgi at de får finansiering fra legemiddelselskaper, noe som kan påvirke informasjonen de kommer med.

Spørsmål 9: Hvordan kan personer unngå å bli behandlet unødvendig?

Medisinsk forskning har gjort enorme fremskritt: vaksiner og antibiotika for å forhindre og behandle infeksjoner; innsetting av nye ledd; grå stær-kirurgi og behandling av kreft hos barn, bare for å nevne noen få. Men denne suksessen har også lokket medisinen ut på områder der nytten ikke er så stor. For en person med en hammer i hånden ser hele verden ut som en spiker, og for en lege (eller et legemiddelselskap!) med en ny medisinsk behandling ser alt ut som sykdom. Etter hvert som det er kommet bedre behandlingsmetoder for diabetes og høyt blodtrykk, blir leger fristet til å foreslå dem overfor pasienter som bare har små avvik i sine resultater. Det har gitt en dramatisk økning av gruppen med merkelappene «diabetisk» eller «hypertensiv», og på den måten sykeliggjort mange mennesker som tidligere ville ha blitt klassifisert som friske.

I tillegg til eventuelle negative effekter av (noen ganger unødvendige) behandlinger, kan merkelappen ha både psykiske og sosiale føringer som kan påvirke personens følelse av velvære, og dessuten skape problemer med jobb eller forsikring. Det er derfor viktig at pasienter og publikum gjenkjenner en slik kjede av hendelser; at de stopper opp og veier de sannsynlige skadene opp mot nytteeffektene før de altfor raskt sier ja til å la seg behandle. Som vi diskuterte i kapittel 4, skjer det ofte at screening skaper slike problemer med merkelapper og overdiagnostisering, noe som dermed kan føre til overbehandling.

Testing Treatments – Hva virker?

Det første man må gjøre for å forsvare seg mot dette, er å være på vakt overfor bruk av merkelapper og videre undersøkelser som foreslås. Den litt fleipete kommentaren om at en normal person er en som ennå ikke er blitt undersøkt grundig nok, har et svært alvorlig poeng. Altså er det alltid lurt å spørre seg om sykdommen regnes for å være alvorlig eller mindre alvorlig. Som vi har foreslått tidligere, er det også viktig å finne ut av hva som vil skje hvis ikke noe blir gjort umiddelbart: Hvordan kan man følge med på tilstanden, og hva er klarsignalet til å sette i gang med tiltak? Noen leger blir lettet over at pasienter ikke ønsker behandling eller undersøkelser med en gang. Men andre kan falle i merkelapp-fellen: merkelapp = sykdom = obligatorisk behandling, uten at de forstår at pasienten kanskje kan være tilfreds med å vente og se om problemet blir bedre eller verre av seg selv.

Hvem har diabetes?

Så hvordan kan vi finne ut hvem som har diabetes (sukkersyke)? Da jeg gikk på legestudiet, fulgte vi denne regelen: Hvis du hadde fastende blodsukker på over 140, hadde du diabetes. Men i 1997 ga ekspertkomiteen for diagnoser og klassifisering en ny definisjon av diabetes mellitus. Hvis du nå har fastende blodsukker på over 126, har du diabetes. Alle som har blodsukker mellom 126 og 140 pleide å være normale, men har nå diabetes. Denne lille endringen gjorde med ett slag 1,6 millioner mennesker til pasienter.

Er det et problem? Kanskje, kanskje ikke. Fordi vi endret på reglene, behandler vi nå flere mennesker for diabetes. Det kan bety at vi har redusert faren for diabetiske komplikasjoner for enkelte av disse nye pasientene. Men siden de har en mildere form for diabetes (relativt lavt blodsukkernivå mellom 126 og 140), er risikoen relativt liten uansett for å få slike komplikasjoner.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health. Boston: Beacon Press, 2011: p17-18.

Hvor går veien videre?

Temaene vi har diskutert ovenfor, om bekymring og verdigrunnlag hos den enkelte, om å forstå statistikk og hvordan den kan anvendes på enkeltpersoner, og uroen over å utvide effektive behandlinger til stadig mildere former for sykdom, taler alt i alt for nødvendigheten av bedre kommunikasjon mellom pasient og lege, og mellom helsevesenet og de borgerne det skal tjene. Vi vil derfor avslutte dette kapitlet med Salzburg-erklæringen om å ta felles avgjørelser. Den formulerer mål for ulike grupper om hvordan samarbeidet dem imellom kan forbedres.^{6,7}

Salzburg-erklæringen

Vi oppfordrer leger til å:

- erkjenne sitt etiske ansvar for at viktige avgjørelser tas i samråd med pasientene
- legge til rette for at informasjon går begge veier, og oppmuntre pasienter til å stille spørsmål, fortelle om sin situasjon og gi uttrykk for personlige ønsker og behov
- gi presis informasjon om valgmuligheter og usikkerhetsmomenter, fordeler og skader av en medisinsk behandling, i tråd med beste praksis for kommunikasjon om risiko
- tilpasse informasjon til hver enkelt pasients behov og gi dem tilstrekkelig tid til å vurdere valgmulighetene
- erkjenne at de fleste avgjørelser ikke må tas umiddelbart, og gi pasienter og deres familier de ressurser og den hjelp som er nødvendig for å ta avgjørelser

Vi oppfordrer leger, forskere, redaktører, journalister og andre til å:

- forsikre seg om at den informasjonen de gir, er tydelig, evidensbasert og oppdatert, og at underliggende interesser blir tydeliggjort

Vi oppfordrer pasienter til å:

- snakke ut om sine bekymringer, stille spørsmål og formidle hva som er viktig for dem
- innse at de har rett til å være likeverdige partnere i spørsmål om egen medisinsk behandling
- søke etter og benytte seg av etterrettelig informasjon av god kvalitet

Vi oppfordrer beslutningsmyndighetene til å:

- sette i gang tiltak som beforder felles avgjørelser, inkludert et system som måler dette, og som er en stimulans til forbedring

Testing Treatments – Hva virker?

- sørge for endringer i lovgivning om pasientsamtykke for å støtte opp om kunnskaper og verktøy som fremmer felles avgjørelser

Hvorfor

- Mye av de helsetjenestene pasientene mottar, baserer seg på om den enkelte lege er i stand til å tilby dem, i stedet for bredt anerkjente regler for beste praksis eller hvilken behandlingsmetode pasientene selv ønsker
- Leger er ofte sene med å erkjenne at mange pasienter ønsker å forstå sine helseproblemer, vite hvilke valgmuligheter de har, og at avgjørelser skjer i tråd med pasientenes egne ønsker
- Mange pasienter og deres familier synes det er vanskelig å ta aktivt del i avgjørelser som angår egen helse. Noen mangler selvtillit til å stille legen spørsmål. Mange har bare begrenset forståelse av helse og hva som slår ut negativt eller positivt, og de vet ikke hvor de kan finne informasjon som er klar, pålitelig og enkel å forstå

13 Riktig motivert forskning: Skisse til en bedre fremtid

Medisinsk forskning har utvilsomt bidratt til bedret livskvalitet og høyere levealder. Ikke desto mindre har vi i denne boka påpekt at drivkreftene for medisinsk forskning – både de kommersielle og akademiske – ikke har vært tilstrekkelig opptatt av å prioritere pasientenes behov.

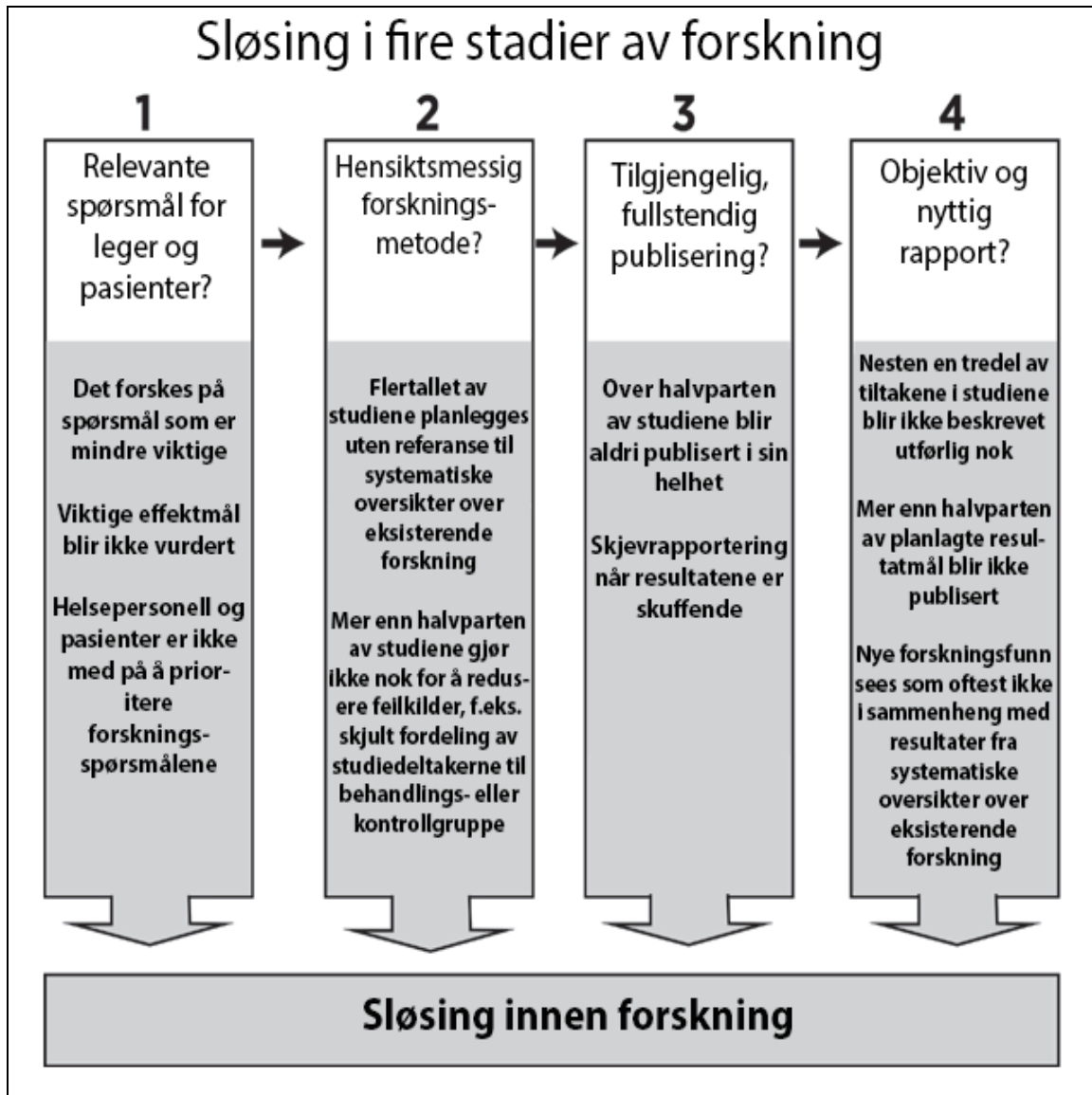
Enorme pengesummer – mer enn 100 milliarder dollar hvert år på verdensbasis – brukes på medisinsk forskning.¹ Det meste blir imidlertid brukt på laboratorie- og dyreforsøk, og ikke på studier som kan gi resultater med direkte nytte for pasienter.

Også når det gjelder hvilke spørsmål om behandlingseffekter som skal undersøkes, overses ofte pasientenes prioriteringer. Pengemakten til legemiddelindustrien gjør at den har stor innflytelse på hvilke temaer det velges å forske på. Bransjen betaler godt (titusenvis av kroner) for hver pasient som rekrutteres til deres kliniske studier. Derfor deltar akademikere og institusjonene der de er ansatt altfor ofte i kliniske studier som er mer interessante for bransjen selv enn for pasientene.

Dessverre blir mange av pengene som brukes på medisinsk forskning sløst vekk i forskjellige stadier av forskningsprosessen: Det er de gale spørsmålene som stilles; planleggingen er for dårlig; studiene er unødvendige; forskningsresultatene blir ikke publisert eller gjort tilgjengelig i sin helhet; og det produseres fordreide og unyttige forskningsrapporter. Dette burde engasjere alle, både forskere, de som finansierer forskningen, leger, skattebetalere og fremfor alt alle pasienter.

Før vi går i gang med å skissere hvordan vi kan skape en bedre fremtid, vil vi kort oppsummere noen avgjørende punkter for at forskningen skal bli bedre:

1. Still de rette spørsmålene
2. Planlegg og gjennomfør forskningsprosjekter på en god og grundig måte
3. Publisert alle resultater og gjør dem tilgjengelige
4. Produser objektive og nyttige forskningsrapporter



Hvordan penger til medisinsk forskning sløses vekk i ulike stadier av forskningsprosessen.¹

1. Still de rette spørsmålene

Noen ganger vet ikke legene hvilken behandling som med størst sannsynlighet vil være best for pasientene, fordi de forskjellige behandlingalternativene ikke har vært skikkelig undersøkt. Studier som kan ha stor betydning for pasientene, har kanskje liten eller ingen betydning for legemiddelindustrien eller de akademiske miljøene, og viktige spørsmål forblir dermed ubesvart. Dette kan gi alvorlige skadevirkninger. Ett eksempel: Gir bruk av steroider hos personer med traumatisk hjerneskade økt eller redusert dødsrisiko? Steroider ble benyttet til behandling av traumatiske hjerneskader i flere tiår før en godt planlagt studie

Testing Treatments – Hva virker?

viste at slik behandling sannsynligvis hadde tatt livet av flere tusen pasienter med hjerneskade.² Forslag om å gjennomføre en slik studie ble først motarbeidet av legemiddelbransjen og enkelte universitetsforskere. Hvorfor? De var engasjert i kommersielle studier som kartla effektene av nye og dyre medisiner (såkalte nevrobeskyttende legemidler), og de ønsket ikke å måtte konkurrere om deltakere til sine forskningsprosjekter. Resultatmålene de skulle benytte i studiene var dessuten av tvilsom verdi.

En annen grunn til å ta tak i disse ubesvarte spørsmålene er å bidra til mindre sløsing av helsevesenets dyrebare ressurser. Da human albuminoppløsning i form av intravenøst drypp ble lansert i 1940-årene for å erstatte væske- og elektrolytt-tap hos brannskadde og andre kritisk syke, trodde man dette ville forhindre dødsfall blant disse pasientene. Utrolig nok ble denne teorien ikke gjenstand for rettferdige tester før på 1990-tallet. På dette tidspunkt viste en systematisk gjennomgang av aktuelle randomiserte studier at det ikke kunne dokumenteres at human albuminoppløsning reduserte dødsrisikoen sammenliknet med enkle saltoppløsninger. Den systematiske oversikten viste faktisk at dersom albumin hadde en virkning på faren for å dø, så var det heller at dødsrisikoen gikk opp enn at den gikk ned.³ Disse resultatene fikk leger i Australia og New Zealand til å gjennomføre den første tilstrekkelig store og godt kontrollerte studien for å sammenlikne human albuminoppløsning med saltløsning.⁴ Resultatene fra denne studien – som skulle vært gjennomført et halvt århundre tidligere – viste ikke at albumin var bedre enn saltvann. I og med at albumin er 20 ganger dyrere enn saltoppløsning, har store pengesummer fra helsebudsjetter over hele verden blitt sløst bort de siste 50 årene.

2. Planlegg og gjennomfør forskningsprosjekter på en god og grundig måte

Flere undersøkelser har avdekket at mange forskningsrapporter holder dårlig kvalitet. Som følge av det er standarder for rapportering av forskningsresultater blitt utviklet, og tatt i bruk. Slike standarder klargjør hvor mange pasienter som ble spurt om å delta i studien, og hvor mange som takket nei. Resultatene skal presenteres ut fra de forhåndsbestemte behandlingsgruppene. Men det er fremdeles mye som kan gjøres for å forbedre blant annet (a) valg av hvilke spørsmål som blir forsket på; (b) måten disse spørsmålene formuleres på

Testing Treatments – Hva virker?

for å sikre at resultatmålene som benyttes er de som er viktige for pasienter; og (c) informasjonen som er tilgjengelig for pasienter. (Se kapittel 11 og 12.)

For å finne ut om en foreslått studie er gjennomførbar og akseptabel, kan det være nyttig å diskutere planene med grupper av pasienter. Det kan få fram mangler i det foreslåtte prosjektet, eller bidra til at det velges mer relevante resultatmål; eller til og med avdekke at forskningsspørsmålet ikke en gang er verdt å forfølge videre.^{5,6}

Dette kan spare mye tid, penger og unødig frustrasjon. Den kliniske studien av menn med lokal prostatakreft som vi beskrev i kapittel 11 (s. 139-140), viste hvordan prosjektet ble forbedret gjennom grundig overveielse av hvilke ord legene skulle bruke når de beskrev formålet med studien og de forskjellige behandlingalternativene overfor potensielle deltakere i studien. Gjennom utforsking av pasientenes oppfatninger ble studien forbedret: Man avdekket bekymringer og informasjonsbehov hos mennene som ble spurt om å delta i studien, og informasjon til potensielle deltakere ble utformet i tråd med dette.⁷

3. Publisert alle resultater og gjør dem tilgjengelig

Selektiv rapportering av forskningsresultater kan føre til alvorlige skjevframstillinger. Enkelte "negative" studier blir aldri publisert fordi resultatene ikke svarer til forventningene hos forskerne eller de som finansierte forskningen. Dersom det ikke lages en rapport som forteller hele historien om prosjektet, forsvinner studien uten å etterlate seg spor.⁸

Dessuten hender det at resultater i publiserte studier bare gjengis selektivt - det vil si at noen resultater blir utelatt, for eksempel fordi de setter den utprøvde behandlingsmetoden i et dårlig lys.⁹ Pasienter har lidd og dødd på grunn av fordreide forskningsrapporter. Denne praksisen er både uetisk og uvitenskapelig.

4. Produser objektive og nyttige forskningsrapporter

Også når studier blir publisert, utelates ofte viktige momenter som kunne gjort det mulig for leserne å vurdere og å anvende de aktuelle funnene. En oversikt over 519 randomiserte studier som ble publisert i anerkjente tidsskrifter i løpet av desember 2000, viste at 82 % ikke beskrev prosessen for skjuling av gruppetildelingen, og 52 % oppga ingen detaljer om tiltak for å redusere feilkilder hos observatørene – noe vi i kapittel 6 hevdet er avgjørende for å kunne karakterisere en studie som rettferdig.¹⁰ Denne mangelfulle rapporteringen

Testing Treatments – Hva virker?

gjelder også beskrivelsen av behandlingsmetodene som ble brukt. Én studie viste at å dele ut et informasjonshefte (sammenliknet med ikke noe hefte) til pasienter med irritable tarmsyndrom, var til god hjelp for disse pasientene. Imidlertid ble ikke innholdet i heftet beskrevet, ei heller ikke hvordan man kunne få tak i det. "Behandlingen" kunne dermed ikke benyttes av pasienter eller leger utenfor forskningsprosjektet. Dette er bare ett eksempel fra en gjennomgang av studier i toneangivende tidsskrifter der det ble avdekket at slike vesentlige opplysninger manglet i rundt en tredel av tilfellene.¹¹

Til slutt: Det er sjelden at resultatene i en publisert studie blir vurdert i sammenheng med tilsvarende studier som er utført tidligere. Uten dette nøkkelkriteriet (som vi beskrev i kapittel 8), er det umulig å vite hva resultatene faktisk betyr. En gjennomgang hvert fjerde år av randomiserte studier publisert i fem viktige medisinske tidsskrifter (i perioden 1997–2009), illustrerte omfanget av problemet. Totalt sett var det bare 25 av 94 rapporter (27 %) som i det hele tatt refererte til systematiske oversikter over liknende studier. Faktisk var det bare 3 av 94 rapporter som inneholdt oppdaterte oversikter der de nye resultatene ble tatt inn, og som dermed kunne vise hvordan de nye resultatene innvirket på dokumentasjonen samlet sett. Trist, men sant: det så heller ikke ut til at rapporteringspraksisen bedret seg over tid.¹² Konsekvensen kan bli at leger bruker forskjellige behandlingsmetoder avhengig av hvilke tidsskrifter de tilfeldigvis leser.

Skisse for en bedre fremtid

Det *kan* være gode beveggrunner for å gjøre medisinsk forskning, og forskningen kan også bli gjennomført og rapportert på en god måte. Hver for seg er ingen av forslagene som presenteres under, nye. Men samlet sett og hvis de fremmes av pasienter og helsearbeidere i fellesskap, utgjør våre åtte punkter en handlingsplan som kan skape en bedre fremtid innen utprøving og bruk av medisinsk behandling:

1. Styrk den generelle kunnskapen om hvordan man kan vite om påstander vedrørende behandlingseffekter er til å stole på

En forutsetning for endring er at det bredere publikum blir mer oppmerksomt på hvordan feilkilder og tilfeldigheter kan fordreie forskningsresultater i stor grad. Et av de viktigste

Testing Treatments – Hva virker?

kjennetegnene på vitenskapelig metode – å erkjenne feilkilder og å forsøke å gjøre disse så små som mulig – kan neppe sies å være allmennkunnskap for øyeblikket. Vi trenger mer målrettede tiltak for å redusere disse hullene i vår forståelse, og å sørge for at dette inngår i skolens pensum.

2. Øk kapasiteten for produksjon, vedlikehold og formidling av systematiske oversikter over forskningsresultater

Mange svar på spørsmål om behandlingseffekter kan finnes ved systematisk å gjennomgå den dokumentasjonen som allerede eksisterer, ved å oppdatere slike litteraturoversikter, og ved å formidle resultatene på en effektiv måte til helsepersonell og pasienter. Vi har fortsatt en lang vei å gå før eksisterende forskningsresultater er lett tilgjengelige i systematiske oversikter. Å gjøre noe med denne mangelen bør være en av de viktigste målsettingene for helsetjenesten slik at pålitelig forskningsbasert kunnskap blir sammenfattet og gjort tilgjengelig.

3. Oppfordre til ærlighet ved usikkerhet om behandlingseffekter

Å innrømme usikkerhet kan være vanskelig for helsepersonell, og det er heller ikke alltid slik at pasientene ønsker slik informasjon. Dermed kan pasientene noen ganger bli gitt en falsk følelse av trygghet fordi de ikke blir informert om gjeldende usikkerhet ved dokumentasjonen. Hvis helsepersonell og pasienter skal kunne samarbeide for mer effektiv evaluering av medisinske behandlingsmetoder, må begge parter erkjenne at utilstrekkelig dokumentert behandling kan gjøre betydelig skade, og de må bli kjent med forskningsmetodene som kan benyttes for å generere pålitelig dokumentasjon. Vi trenger å finne fram til de beste strategiene for å lykkes med dette.

4. Identifiser og prioriter forskningstemaer som pasienter og helsepersonell mener er viktige

Pengestrømmen fra dem som finansierer forskning går i hovedsak til grunnforskning som pasienter neppe vil få glede av i overskuelig fremtid, og til forskning som gjøres for å maksimere overskuddet til legemiddelindustrien. Anvendt forskning som ikke leder til økonomisk gevinst, men som likevel er av betydning for pasientene, må kjempe om knappe

Testing Treatments – Hva virker?

ressurser, også om den skulle ha bred støtte blant publikum. Vi bør sørge for at mer blir gjort for å avklare hvilke spørsmål pasienter og helsepersonell har om virkningene av behandlingsmetoder, og for at de som finansierer forskningen tar hensyn til dette når de gjør sine prioriteringer.

5. Imøtegå dobbeltmoral med hensyn til pasienters samtykke om behandling

Helsepersonell som innrømmer at det er usikkerhet knyttet til behandlingseffekter og som velger å studere dette nærmere i en formell sammenlikningsstudie, er underlagt strengere regler for pasienthåndtering enn deres kolleger som ikke engasjerer seg i dette. Denne praksisen er urimelig, ulogisk og lar seg ikke forsvare. Når det hersker usikkerhet om virkningene av behandlingsmetodene burde normen være deltakelse i randomiserte forsøk, eventuelt andre typer effektstudier. Vi bør sikre at det å delta i forskning ikke blir presentert som et risikoprojekt – som kan gi inntrykk av at "standard" praksis alltid er effektiv og sikker.

6. Håndtere ineffektivitet i forskningsmiljøene

Mange blir forbløffet over å høre at forskere ikke blir pålagt å sammenfatte og vurdere den kunnskapen som allerede er kjent på en systematisk måte, når de søker om støtte og etisk tilråding av et nytt forskningsprosjekt. Konsekvensen er at man fortsetter å produsere dårlig utformet – rett og slett bortkastet – forskning i et omfang som er uakseptabelt både etisk og vitenskapelig sett. Vi bør presse de som finansierer forskning og de forskningsetiske komiteer til å sørge for at forskere ikke går i gang med ny forskning av noe slag uten at de henviser til systematiske oversikter over eksisterende, relevant forskning. Rapportering fra nye forskningsprosjekter bør begynne med en henvisning til systematiske oversikter der det begrunnes hvorfor ytterligere forskning er nødvendig, og bør avslutte med å vise hvordan de nye resultatene endrer den samlede dokumentasjonen.

7. Skjevframstilling i forskningspublikasjoner må bannlyses

For å bidra til å utrydde skjevframstilling i forskningspublikasjoner er det nødvendig med tiltak både før studiene tar til og når de avsluttes. Ved igangsettelsen bør studier registreres,

Testing Treatments – Hva virker?

og forskningsprotokoller gjøres offentlig tilgjengelig. Ved avslutning bør resultatene fra alle studier publiseres, og rådataene bør gjøres tilgjengelig for kritisk vurdering og tilleggsanalyser.

8. Krev åpenhet om kommersielle bindinger og andre interessekonflikter

Det finnes nå omfattende dokumentasjon for at økonomiske og andre egeninteresser noen ganger ble vektlagt mer enn pasientenes ve og vel med tanke på planlegging, gjennomføring, analysing, tolkning og anvendelse av forskning. Dette undergraver den gjensidige tillit som trengs for at forskningen i størst mulig grad skal bli til pasientenes beste. Alle involverte parter, fra kommersielle selskaper til pasientforeninger, bør pålegges å være åpne om eventuelle interesser de måtte ha, utover pasientenes velferd.

Det må handles nå

Tiden er overmoden for en revolusjon innen utprøvingen av medisinsk behandling. Hvis helsepersonell og pasienter går sammen om dette, har vi helt konkrete, praktiske tiltak å foreslå. Dere som leser dette, bør forlange endring - nå!

Tiltaksplan - ting du kan gjøre

Kartlegg hvilke spørsmål om behandlingseffekter du synes er viktige.

Lær deg å gjenkjenne usikkerhet; ta ordet; still spørsmål; finn fram til ærlige svar.

Ikke vær redd for å spørre legen din om hvilke behandlingsmetoder som finnes; hva som kan skje dersom du velger en bestemt behandling; OG hva som kan skje hvis du ikke gjør det.

Når du vurderer alternative behandlingsmetoder kan informasjon om beslutningsverktøy på www.ohri.ca/DecisionAid være til nytte. Se også: *Tilleggsressurser*

Bruk pålitelige nettsteder som NHS Choices (www.nhs.uk). Se kapittel 12 og *Tilleggsressurser* i denne boken.

Ha sunn skepsis til ubegrunnede påstander og artikler i mediene om "gjennombrudd" innen medisinsk behandling, og om hvordan "tall" blir rapportert i mediene – særlige store tall i overskriftene!

Vær kritisk til behandlingsmetoder som du eller familien får tilbud om, og som baserer seg på "synsing" eller forutinntatthet uten å bli underbygd av pålitelig dokumentasjon.

Vær på vakt overfor unødvendige "merkelapper" på sykdom, og overbehandling (se kapittel 2 og 4). Finn ut om den aktuelle sykdommen anses å ha stor eller lav risiko for deg. Spør hva som vil skje dersom ikke noe blir gjort med en gang.

Si ja til å delta i en klinisk studie bare dersom (1) forskningsprotokollen er blitt registrert og offentliggjort; (ii) protokollen henviser til systematiske oversikter over pålitelig dokumentasjon som viser at studien kan forsvares; og (iii) du mottar en skriftlig forsikring om at resultatene av studien vil bli publisert i sin helhet og sendt til alle deltakere som ønsker det.

Vær positiv overfor og villig til å samarbeide med leger, forskere, forskningsinstitusjoner og andre som prøver å fremme forskning på spørsmål som har vært lite belyst, om behandlingseffekter som også du synes er viktige.

Oppmuntre til mer opplæring om virkningene av feilkilder og tilfældighetenes spill, og be politikere og andre om å gjøre mer for å legge vekt på dette i skolens pensum helt fra barneskolen av.

Referanser

Forord av Ben Goldacre

- ¹ Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003; 326:1167-70.
- ² Schwitzer G, Ganapati M, Henry D, *et al.* What are the roles and responsibilities of the media in disseminating health information? *PLoS Med* 2 (7):e215.
- ³ 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;101:125-32.
- ⁴ Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, *et al.* Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32.
- ⁵ Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD007176

Introduksjon

- ¹ E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited.* London: Nuffield Trust, 2004.
- ² 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. pdf fritt tilgjengelig på: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php og på www.jameslindlibrary.org.
- ⁷ Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics.* Berkeley: University of California Press, 2008. pdf fritt tilgjengelig på www.jameslindlibrary.org.

Kapittel 1.

- ¹ Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Tilgjengelig på: 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 uttalelser datert 7. desember 2009, i Vioxx-rettssaken i Ontario, Canada, og 4. mars 2010 om "Vioxx judgment in Australia", tilgjengelig 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 Bjork-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;101:125-32.
- ¹⁰ Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8 October 2005, p6.
- ¹¹ Hawkes N. Wonder drug is "cure" for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
- 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 (pressemelding), 9. juni 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
- ¹⁴ Cumming J, Mays N, Daube 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.* Utgivelsesdato mars 2002; evalueringsdato april 2005. www.nice.org.uk/TA34.

Testing Treatments – Hva virker?

Kapittel 2.

- 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 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. Siterer Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
- ⁴ Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorcinide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
- ⁵ 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.
- ⁶ Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.
- ⁷ Office of Technology Assessment. *Identifying health technologies that work: searching for evidence*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.
- ⁸ Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
- ⁹ Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Siterer resultatet i en randomisert kontrollert studie utført av Women's Health Initiative (*JAMA* 2003;289:3243-53) og Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
- ¹⁰ Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
- ¹¹ Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
- ¹² Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
- ¹³ 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.

Kapittel 3.

- ¹ Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128- 32.
- ² Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568- 71.
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
- ⁶ 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.
- ⁷ Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk.
- ⁸ The Cochrane Collaboration website: www.cochrane.org.
- ⁹ Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2. oktober 1999.
- 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 early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
- ¹¹ 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.

Testing Treatments – Hva virker?

- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

Kapittel 4.

- ¹ Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
- ² Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from www.senseaboutscience.org.
- ³ Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al.* Sympathetic nervous system tumors. I: 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 tilgjengelig på [http:// seer.cancer.gov/publications/childhood](http://seer.cancer.gov/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. *op. cit.*, pp89-92.
- 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 Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
- ¹¹ Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
- ¹² Kösters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
- ¹³ McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
- ¹⁴ Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
- ¹⁵ 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. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
- ¹⁶ Holmström B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
- ¹⁹ National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
- ²⁰ Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
- ²¹ Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.
- ²² Omarbeidet etter Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
- ²³ COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Pressemelding, 19. desember 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
- ²⁴ Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.

Testing Treatments – Hva virker?

²⁵ Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

Kapittel 5.

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 Leaute-Labreze 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 portwine 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 Lindley RI. Personal communication, 2005.

¹⁴ Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al.* Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.

¹⁵ 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.

¹⁶ Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary 5*. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.pdf.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

¹⁹ Erythromycin (Comment) i: *Neonatal Formulary 5*. Tilgjengelig fra: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.

²⁰ 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.

²¹ General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p13.

²² Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

²³ 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.

²⁴ Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.

²⁵ Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

Kapittel 6.

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 Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
- ⁴ Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
- ⁵ Balfour TG, Sitter i West C (1854). Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood. London: Longman, Brown, Green and Longmans, s600. 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 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
- ¹¹ 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.
- ¹² Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv fur Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.

Kapittel 7.

- 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* og NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

Kapittel 8.

- 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 Stjernswärd J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
- ⁷ Stjernswärd J. Meta-analysis as a manifestation of 'bondfornuft' ('peasant sense'). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).

Testing Treatments – Hva virker?

-
- 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 metaanalysis 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.

Kapittel 9.

- ¹ Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
- ² Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. I: Doyal L, Tobias JS, red. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.
- ³ 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.
- ⁴ Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
- ⁵ Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

Kapittel 10.

- 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, Gulmezoglu 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 rapport om den globale AIDS-epidemien 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 og UNICEF, 2009.
- ¹¹ Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.

Testing Treatments – Hva virker?

- 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. Tilgjengelig på: <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3>.
- ²³ Lederartikkel. 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, Sitert i Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
- ³³ Lederartikkel. 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. I: Rawlins M, Littlejohns P, red. *Delivering quality in the NHS 2005.* Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

Kapittel 11.

- 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. Available from: www.biomedicalresearchcentre.org.
- ³ Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit.* London: Wiley-Blackwell and BMJ Books, 2011.
- ⁴ European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge.* Strasbourg: ESF, 2011.

Testing Treatments – Hva virker?

- 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 Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Tilgjengelig fra: www.invo.org.uk.
- ⁷ Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
- 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 fra *Lancet*-konferansen 'Challenge of Breast Cancer', Brugge, April 1994.] I: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, Juli 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 Pehredoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Tilgjengelig på 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 Koops 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.

Kapittel 12.

- 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. Tilgjengelig fra: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
- ³ Basert på: Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Tilgjengelig fra: 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 Seminar website: www.salzburgglobal.org.
- ⁷ Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Tilgjengelig fra: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

Kapittel 13.

- ¹ Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.

Testing Treatments – Hva virker?

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 placebocontrolled 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. Report to Health in Partnership programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice. University of Wales College of Medicine, 2002.

⁶ Farrell C, red. *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. Tilgjengelig fra: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.

⁷ 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.

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, *et al*. 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.

¹² Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

Tilleggsressurser

Ønsker du ytterligere informasjon om rettferdige tester generelt?

Nettsteder:

Testing Treatments Interactive

På www.testingtreatments.org finner du en gratis elektronisk versjon av andre utgave av *Testing Treatments*, og der blir det lagt inn oversettelser og annet materiale de neste årene. Oversettelser av første utgave av *Testing Treatments* finnes på arabisk, kinesisk, tysk, italiensk, polsk og spansk.

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (skriv inn 'research' i søkevinduet)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org

Healthtalkonline

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute

Opplæringsmateriell om kliniske undersøkelser

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

Bøker

Ben Goldacre. *Bad science (Kvakksalverne på norsk)*. London: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2. utgave. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Tilgjengelig gratis på

www.jameslindlibrary.org.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008. Tilgjengelig gratis på

www.jameslindlibrary.org.

Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4. utgave. Oxford og London: Wiley-Blackwell og BMJI Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

Ønsker du informasjon om hva som er kjent vedrørende behandlingseffekter?

Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Testing Treatments – Hva virker?

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

PubMed Health

www.pubmed.gov/health

Ønsker du informasjon om hva som ikke er kjent vedrørende behandlingseffekter?

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs)

www.evidence.nhs.uk

Ønsker du informasjon om aktuell forskning som tar for seg usikkerhetsmomentene knyttet til behandlingseffekter?

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

Ønsker du å være med på å gjøre forskning om behandlingseffekter bedre og mer relevant?

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Fremmer aktivt samarbeid mellom pasienter og leger for å kartlegge og prioritere viktige usikkerhetsmomenter knyttet til behandlingseffekter.

National Institute for Health Research

NIHR Health Technology Assessment

www.ncchta.org

Involverer brukere av helsetjenester aktivt i alle stadier av sin virksomhet.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Opptatt av å involvere pasienter og publikum som frivillige deltakere i kliniske undersøkelser og i aktivt forskningsarbeid.

Cochrane Consumer Network

www.consumers.cochrane.org

Oppmuntrer til innspill fra pasienter i systematiske oversikter over behandlinger laget av Cochrane Collaboration.

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

Ønsker du opplæring i å vurdere forskningsstudier?

Critical Appraisal Skills Programme

www.casp-uk.net

Testing Treatments – Hva virker?

Organiserer workshops m.m. for å hjelpe enkeltpersoner til å utvikle sine ferdigheter med å finne og fortolke forskningsdokumentasjon.

US Cochrane Center

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcarefoundation-action>

Et nettkurs som gir enkeltpersoner en grunnleggende innføring i evidensbasert medisin og tilhørende begreper og ferdigheter.

Ønsker du å vite mer om felles avgjørelser mellom lege og pasient?

The Foundation for Informed Medical Decision Making

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center:

Center for Shared Decision Making

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

Ønsker du å vite mer om systematiske oversikter over dyreforsøk?

www.sabre.org.uk

www.camarades.info

Liste over rammetekster

Innledning

s. xxii **Ikke vær for sikker**

Xenofanes, 500-tallet f.Kr.
Baltus i "Knøttene", 2000-tallet e.Kr.
Susser M. *Casual thinking in the health sciences*.
Oxford: Oxford University Press, 1983.

1. Ny – men er den bedre?

s. 2 **Historier er historier**

Ross N. Foreword. I: Ernst E., red. *Healing, hype or harm? A critical analysis of complementary or alternative medicine*. Exeter: Societas, 2008:vi-vii.

s. 4 **En tragisk epidemi av blindhet hos babyer**

Silverman WA. Human experimentation: a guided step into the unknown.
Oxford: Oxford University Press, 1985:vii–viii.

s. 11 **Om å bli dratt med i dragsuget**

Cooper J. Herceptin (rapid response). *BMJ*. Postet 29. November 2006 på www.bmj.com.

2. Forventede effekter som uteblir

s. 17 **Ikke rart hun ble forvirret**

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone treatment therapy. *Lancet* 2004;363:332.

3. Mer er ikke alltid bedre

s. 22 **Vi gjør ting fordi ...**

Parmar MS. We do things because (rapid response).
BMJ. Postet 1. mars 2004 på www.bmj.com.

s. 23 **Drastisk behandling er ikke alltid det beste**

Brewin T i Rees G. red. *The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin*.
Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

s. 24 **Klassisk radikal mastektomi (halsted)/omfattende radikal mastektomi**

Omarbeidet fra: Lerner BH, *The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York; Oxford University Press, 2003.

s. 26 **Randomisert utvalg - en forenklet beskrivelse**

Harrison J. Presentation to Consumer's Advisory Group for Clinical Trials, 1995.

s. 29 **Kampen for objektiv dokumentasjon**

Omarbeidet fra Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 2. oktober 1999.

4. Tidligere er ikke nødvendigvis bedre

- s. 31 **Fra person til pasient**
Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. *British Medical Bulletin* 1971;27:38.
- s. 35 **Ikke anta at tidlige funn er bryet verdt**
Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 20002;9:56.
- s. 39 **Overdiagnostisering av prostatakreft**
Chapman S, Barrat A, Stockler M. Let sleeping dogs lie? *What men should know before getting tested for prostate cancer*. Sydney: Sydney University Press, 2010: s. 25
- s. 40 **Mannen som oppdaget PSA snakker ut**
Ablin R.J. The great prostate mistake. *New York Times*, 10. mars 2010.
- s. 42 **Å markedsføre screeningundersøkelser**
Woloshin S, Schwartz L.M. Numbers needed to decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:1163-65.
- s. 44 **Ikke spill poker om genene dine**
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, p7. Tilgjengelig fra www.senseaboutscience.org
- s. 46 **Screening-sirkuset**
Warlow C. The new religion: screening at your parish church. *BMJ* 2009;338:b1940

5. Hvordan håndtere usikkerhet i forbindelse med medisinsk behandling

- s. 53 **Gradvise forbedringer skaper ikke overskrifter**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, s. 219.
- s. 56 **Å forholde seg til usikkerhet: et spørsmål om liv eller død**
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.
- s. 57 **En profesjonell holdning er å informere om usikkerhet**
Fra: Medical Research Council response to Royal College of Physicians consultation on medical professionalism. 2005
- s. 59 **Leger om det gjetting og klinisk vurdering**
Omarbeidet fra: Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? *Making the NHS human again*. London: Routledge, 2005, pp. 79-80.
- s. 61 **Kan pasienter leve med usikkerhet?**
Evans I. More nearly certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005;98:195-6.

6. Rettferdige behandlingsstudier

- s. 65 **Å ta feil av botemiddelet**
James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A counterblaste to tobacco. I: *The works of the most high and mightie prince, James*. Publisert av James, biskop av Winton og domprost i Hans majestets kongelige kapell. London: Trykket av Robert Barker og John Bill, "printers to the Kings most excellent Majestie", 1616: pp. 214-222.
- s. 66 **Å tro er å se**
Asher R. Talking sense (Lettsomian lecture, 16. feb. 1959).
Transactions of the Medical Society of London, vol LXXV, 1958-59. Opptrykk i: Jones, FA, red. *Richard Asher talking sense*. London: Pitman Medical, 1972.
- s. 82 **Yellow card-programmet**
Bowser, A. A patient's view of the Yellow Card Scheme. I: *Medicines & Medical Devices Regulation: what you need to know*. London: MHRA, 2008. Tilgjengelig på www.mhra.gov.uk

7. Ta hensyn til tilfeldighetenes spill

- s. 89 **Hva betyr egentlig "statistisk signifikant"?**
Spiegelhalter D, sitert i: *Making Sense of Statistics*. 2010.
www.senseaboutscience.org

8. Evaluering av all relevant og pålitelig dokumentasjon

- s. 93 **Hvorfor igangsatte du studien?**
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.
- s. 94 **Å sammenfatte forskning**
Rayleigh, Lord. I: *Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in august og september 1884*. London: John Murray, 1884: s. 3-23.
- s. 95 **Viktigheten av systematiske oversikter**
Mother D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement (www.equator-network.org), 2009.
- s. 97 **Markedsbasert medisin**
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. Tilgjengelig på internett: <http://tinyurl.com/Spielmans>.
- s. 100 **Forskning er kumulativ, men forskere akkumulerer ikke dokumentasjon på en vitenskapelig måte**
Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10. mai 2008, s. 16.

Testing Treatments – Hva virker?

- s. 102 **Kunne liv vært spart hvis dokumentasjonen ble gransket på forhånd?**
Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001;18:51-4.
- s. 103 **Instruksjoner til forfattere om å presentere sine forskningsresultater i sammenheng, gitt av redaktørene i det medisinske tidsskriftet *The Lancet***
Clark S, Horton R. Putting research in context revisited. *Lancet* 2010; 376:10-11.

9. Kontroll av behandlingsstudier: til hjelp eller til hinder?

- s. 105 **Hvem sier at medisinsk forskning er skadelig for helsen?**
Hope T. *Medical ethics: a very short introduction*.
Oxford: Oxford University Press, 2004, s. 99.
- s. 108 **I en ideell verden**
Goldacre B. Pharmaco-epidemiology would be fascinating enough even if society didn't manage it really really badly. *The Guardian*, 17. juli 2010. Tilgjengelig på internett: www.badscience.net/2010/07/pharmaco-epidemiology-would-be-fascinating-enough-even-if-society-didnt-manage-it-really-really-badly
- s. 109 **Etisk slagside**
Lantos J. Ethical issues how can we distinguish clinical research from innovative therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16:72-75.
- s. 110 **Nytt syn på informert samtykke**
Manson NC, O'Neill O. *Rethinking informed consent in bioethics*.
Cambridge: Cambridge University Press, 200, s. 200.
- s. 111 **En nøktern holdning til informert samtykke er god medisinsk praksis**
Gill R. How to seek consent and gain understanding. *BMJ* 2010;341:c4000.
- s. 113 **Akademiske konvensjoner eller et fornuftig valg?**
Harrison J. Testing times for clinical research. *Lancet* 2006;368:909-10.
- s. 114 **Poenget med forskningsregulering**
Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.

10. Forskning – god, dårlig og unødvendig

- s. 117 **Min erfaring med "Magpie"**
MRC News Release. Magnesium sulphate halves risk of eclampsia and can save lives of pregnant women. London: MRC, 31. mai 2002.
- s. 124 **Følgene av "me too"-preparater i Canada**
Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* "Breakthrough" drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005;331:815-6.
- s. 125 **Leger og legemiddelfirmaer**
Angell M. Drug companies & doctors: a story of corruption. *New York Review of Books*, 15. januar 2009.
- s. 126 **Tvilsom, uærlig og letturt?**
Sackett DL, Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ* 2003;327:1442-5.

Testing Treatments – Hva virker?

- s. 127 **Det eneste som trengs, er at vi finner genet**
Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009, s. 270-1
- s. 128 **Psoriasis-pasienter blir tatt lite hensyn til i forskningen**
R Jobling, leder, Psoriasis-foreningen
Jobling R. Theapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. I: Rawlins M, Littlejohns P, red. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, s. 53-56.

11. Godt gjennomført forskning angår alle

- s. 131 **Pasientenes valgmuligheter: David og Goliat**
Refractor. Patients' choice: David and Goliath. *Lancet* 2001;358:768.
- s. 132 **Et svært viktig partnerskap**
Professor Dame Sally Davies. Forord til Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Tilgjengelig på: www.invo.org.uk.
- s. 134 **Lekfolk bidrar til nytenkning om AIDS**
Epstein S. *Impure science: AIDS, activism and the politics of knowledge*. London: University of California Press, 1996.
- s. 137 **Høylytt mas om nye medisiner**
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;101:125-32
- s. 138 **Hjelp fra borgere for å bedre helsetjenester**
Moynihan R. Power to the people. *BMJ* 2011;342:d2002.

12. Hvordan får vi så et bedre helsevesen?

- s. 144 **Beslutninger i fellesskap**
Omarbeidet fra: 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*. Andre utgave. Oxford: Oxford University Press, 2009, s. 39.
- s. 151 **Ikke la deg lure av iøynefallende statistikk**
Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate 2008, s. 239-40.
- s. 157 **Hvem har diabetes?**
Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011: s. 17-18.

Liste over hovedpunkter

1. Ny – men er den bedre?

- Det er nødvendig å prøve ut nye medisinske behandlinger, fordi det er like sannsynlig at nye behandlinger er verre som at de er bedre enn de eksisterende
- Dårlige studier kan føre til at pasienter lider og dør
- At et medikament er godkjent, betyr ikke at det er trygt
- Det tar gjerne lang tid før bivirkninger vises
- Fordelaktige virkninger av behandlinger får ofte for stor oppmerksomhet, og skadelige effekter blir nedtonet

2. Forventede effekter som uteblir

- Verken teorier eller faglig baserte synspunkter gir et pålitelig grunnlag for å avgjøre om en behandling er trygg og effektiv
- Bare fordi en behandling er ”etablert”, betyr ikke det at den er mer nyttig enn skadelig
- Selv om pasienter ikke tar skade av behandlinger som ikke er grundig testet, kan bruken av dem medføre at enkeltindivid og samfunn kaster bort penger

3. Mer er ikke nødvendigvis bedre

- Mer intensiv behandling er ikke nødvendigvis nyttig, og kan enkelte ganger være mer til skade enn til gagn

4. Tidligere er ikke nødvendigvis bedre

- Tidligere diagnose gir ikke nødvendigvis et bedre utfall; enkelte ganger gjør det situasjonen verre
- Screeningprogrammer burde bare igangsettes når man har solid dokumentasjon om effektene
- Å ikke sette i gang et screeningprogram kan være det beste alternativet
- Personer som får tilbud om screening, trenger å få avbalansert informasjon
- Fordelene med screening blir ofte overdrevet
- Ulempene med screening blir ofte nedtonet eller oversett
- God kommunikasjon om fordeler, ulemper og risiko ved screeningundersøkelse er helt nødvendig

Testing Treatments – Hva virker?

5. Hvordan håndtere usikkerhet i forbindelse med medisinsk behandling

- Det er sjelden at en behandling har dramatisk effekt
- Det er svært vanlig å være i tvil om effekten av behandlinger
- Det er vanlig med små forskjeller i effektene av ulike behandlinger, og det er viktig med en pålitelig påvisning av disse
- Når ingen vet svaret på et viktig usikkerhetsmoment vedrørende effekten av en behandling, må det tas grep for å redusere tvilen
- Mye mer kunne vært gjort for å hjelpe pasienter til å bidra med å redusere usikkerheten knyttet til behandlingseffekter

6. Rettferdige behandlingsstudier

- Rettferdige tester er nødvendig. Hvis ikke vil vi noen ganger konkludere med at medisinske behandlinger er nyttige når de ikke er det, og omvendt.
- Sammenlikninger er en grunnleggende forutsetning for alle rettferdige tester.
- Når man sammenlikner behandlingsmetoder (eller en behandlingsmetode med ingen behandling), er prinsippet om å sammenlikne likt med likt helt avgjørende
- Det er viktig å forsøke å begrense forutinntatthet når behandlingsutfall skal vurderes

7. Ta hensyn til tilfeldighetenes spill

- Vi må ta hensyn til tilfeldighetenes spill (muligheten for tilfeldige feil) når vi vurderer hvor stor tillit vi kan ha til dokumentasjonen som foreligger

8. Evaluering av all relevant og pålitelig dokumentasjon

- En enkeltstudie gir sjelden nok dokumentasjon til å kunne rettlede i et valg mellom ulike behandlingsmetoder
- Vurdering av relative fortrinn ved ulike behandlingsmetoder bør baseres på systematiske oversikter over all relevant og pålitelig dokumentasjon
- I likhet med individuelle studier må det tas forholdsregler for å redusere villedende påvirkning fra systematiske og tilfeldige feilkilder
- Hvis man unnlater å ta hensyn til funnene i systematiske oversikter kan man bidra til pasientskader som kunne vært unngått og til bortkastet ressursbruk innen helsevesen og forskning

Testing Treatments – Hva virker?

9. Kontroll av behandlingsstudier: til hjelp eller til hinder?

- Forskningsregulering er blitt gjort unødvendig vanskelig
- Gjeldende systemer for forskningsregulering er et hinder for rettferdige forsøk som har som mål å forbedre helsetjenester og gi bedre helsehjelp
- På tross av at forskere pålegges tyngende krav, sørger kontrollsystemene i liten grad for å sikre at planlagte studier faktisk er nødvendige
- Forskningsregulering sørger i liten grad for å overvåke og følge opp tilrådte forskningsprosjekter

10. Forskning - god, dårlig og unødvendig

- Unødig forskning er bortkastet med hensyn til tid, krefter, penger og andre ressurser; den er også uetisk og kan være skadelig for pasientene
- Ny forskning bør bare igangsettes dersom en oppdatert oversikt over tidligere forskningsprosjekter viser at den er nødvendig, og etter at prosjektet er registrert
- Dokumentasjon fra den nye forskningen skal brukes til å oppdatere forrige oversikt over all relevant dokumentasjon
- Det finnes flere betenkelige årsaker til at det utføres mye forskning av dårlig kvalitet
- Tvilsomme føringer for forskningsvirksomheten kommer både fra legemiddelindustrien og universitetene
- Spørsmål som har betydning for pasienter, blir ofte ikke berørt

11. Godt gjennomført forskning angår alle

- Samarbeid mellom pasienter og forskere kan bidra til å kartlegge og redusere kunnskapshull i medisinsk behandling
- Innspill fra pasienter kan gjøre forskningen bedre
- Pasienter kan noen ganger uforvarende sette rettferdige tester i fare
- Samarbeid mellom pasientorganisasjoner og legemiddelindustrien kan resultere i fordreid informasjon om behandlingseffekter
- For å være nyttige samarbeidspartnere trenger pasienter mer kunnskap om forskning generelt og enklere tilgang til upartisk informasjon
- Det finnes ikke bare én måte å samarbeide på i forskningsprosessen
- Pasientdeltakelsen må være tilpasset det spesifikke forskningsformålet
- Metoder for å engasjere pasienter i forskning utvikles stadig

Index

- abdominalt aortaaneurisme
 - screeningundersøkelser, 40
- Ablin, R.J., 44, 45
- agurkurtolje
 - mot eksem, 20
- AIDS-aktivister, 147
- AIDS-medisin, 147
- AIDS-relaterte dødsfall, 128
- AIDS-studie
 - zidovudin, 147
- akkumulative resultater, 7
- akutt lymfoblastisk leukemi, 85
- aneurisme
 - hos eldre menn, 40
 - ultralyd, 40
- aneurismekirurgi, 41
- Angell, M., 136
- animalsk insulin, 77
- animalsk magnetisme (mesmerisme), 87
- antibiotika, 127
 - risikomomenter ved for tidlig fødsel, 64
- antrasykliner, 12
- anvendt forskning, 180
- aorta, 40
- aortaaneurisme, 161
- apné, 63
- aprotinin, 131
- arytmi, 16
- Ashcroft, R., 123
- Asher, R., 73
- aspirin, 6, 97
 - i små doser, 23
- autorisasjon
 - helsepersonell, 117
- Avandia, 8, 9
- avvik fra planlagt behandling, 85
- Balfour, T.G., 80
- barbiturater, 4
- barneleukemi, 67
- Barrat, A., 43
- Bassett, K.L., 135
- bedre forskning, punkter, 174
- behandlinger
 - dramatiske effekter, 77
 - faktiske, 85
 - ikke utprøvde, 68
 - intenderte, 85
 - moderate men viktige effekter, 77
 - sammenlikne, xix, 76, 81, 93, 95, 160
 - teste ut, 67
 - tillatelse til, 69
 - usikkerhet om virkning, 55
- behandlingseffekter
 - påstander om, 75, 179
 - usikkerhet knyttet til, xvii
 - ærlighet, 179
- behandlingsfordeling
 - nummererte konvolutter, 80
- behandlingsgruppe**
 - ikke-skjev forhåndsbestemt fordeling, 79
- behandlingsmetoder
 - rettferdig utprøving, 108
 - valg av, 24
- belladonna
 - skarlagensfeber, 80
- Bendectin, xviii, xix
 - fødselsskader, xviii
- benmargstransplantasjon, 30, 31
- beslutninger i fellesskap, 157
- betakaroten
 - vitamin A, 168
- bias (skjevframstilling), 76, 77, 93, 98, 104, 105, 107
- bildeteknologi
 - computertomografi (CT), xvi
 - magnetresonanstomografi (MRI), xvi
 - ultralyd, xvi
- bilirubin, 91
- bioteknologisk fremstilt insulin, 77
- bivirkninger, 6, 7, 88
 - aspirin, 97
 - DES, 17
 - for hjerte-/karsystemet, 8
 - Herceptin, 11, 149
 - inkontinens og impotens, 42
 - interferon, 149
 - kjemoterapi, 85
 - negative, 74
 - tardiv dyskinesi, 128
 - uventede, 75

Testing Treatments – Hva virker?

- Björk-Shiley-ventilen, 9
- blinding, 86, 87
- blindtest, 87
- blodpropp (trombose), 9
- blodproppopløsende medisin, 62
- blodsubstitutt, 109
- blodtrykksmedisin, 162
- Booth, AM., 150
- bortkastede ressurser, 111
- Bosk, C., 69
- Bowser, A., 90
- Brewin, T., 25
- brystbevarende kirurgi, 27, 28
- brystkreft
 - faglig tvil, 65
 - kirurgi, 25
 - kirurgi med og uten strålebehandling, 107
 - lokal kirurgi, 25
 - med spredning, 10
 - radikal behandling, 23
 - radikal mastektomi, 25
 - systemisk sykdom, 29
- brystkreftbehandling, 23
 - systematisk oversikt, 31
- brystkreftmedisin
 - trastuzumab (Herceptin), 10
- bygge bro mellom pasienter og forskere, 152
- Ceeox (Vioxx), 6
- Ceox (Vioxx), 6
- cerebral parese, 64, 100
- Chalmers, I., 62
- Chapman, S., 43
- Clark, S., 113
- Clement-Jones, V., 146
- Cochrane Collaboration, 143
- Cochrane database of Systematic Reviews, 169
- Cochrane, AL., 34
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE), 53
- computertomografi (CT), xvi, 47, 53
- confidence interval (CI), 95
- Cooper, J., 13
- Crile, G., 27
- crossover-studie
 - randomisert, 81
- CT, xvi
- CT-skanning av hele kroppen, 53
- cyklofosamid, 12
- cystisk fibrose, 140
- data- og sikkerhets-monitoreringskomité, 6
- datagringsdirektiv, 117
- Davies, S., 144
- DCIS, 32
- Debendox (Bendectin), xviii
- defibrillator, 55
- deformerende brystkirurgi, 25, 30
- depresjon, 92
- DES (dietylstilboestrol), 17
- diabetes, 170
- Diclectin (Bendectin), xviii
- dietylstilboestrol (DES), 17, 75, 91
- diuretiske (vanndrivende) midler, 23
- DNA, 139
- dobbeltblinding, 86
- doksylamin, xviii
- dokumentasjon
 - evaluering, 101
 - pålitelig eller upålitelig, 167
- dramatisk utfall, 77
- drenering av puss, 55
- Duchennes muskeldystrofi, 48
- ductal carcinoma in situ (DCIS), 32
- dyspepsi (fordøyelsesbesvær), 6
- dårlig forskning
 - epidural til fødende kvinner, 130
 - psykiske lidelser, 128
- Eastwood, A., 150
- egeninteresser, 107, 181
- Eichenwald, K., 32
- eklampsi (svangerskapsforgiftning), 126
- eksem
 - GLA-tilskudd, 20
 - kjempenattlysolje, 20
- endarterektomi, 125
- enkeltstudier, 101, 104, 142
- epidural til fødende kvinner, 130
- Epstein, S., 146
- etiske komiteer, 116
- EU-direktivet for kliniske legemiddelutprøvinger, 116
- evaluering av dokumentasjon, 101

Testing Treatments – Hva virker?

- Evans, I., 68
- evidensbasert, 11
- faktisk behandling, 85
- faktorer
 - like, 84
- falsk positiv, 10, 41
- FDA, 6, 7, 9, 53
- feilkilder, 178
 - systematiske, 93, 98, 105
 - tilfeldige, 98, 105
- fenylalanin, 40
- fenylketonuri (PKU)
 - Føllings sykdom, 40
- Fisher, B., 27
- fjerning av lymfeknuter i armhulen, 33
- fokusgrupper, 132, 145
- Food and Drug Administration (FDA), 6
- fordeler og ulemper
 - screeningundersøkelser, 39
- fordeling
 - randomisert, 83
- fordelingsplan
 - tilfeldige tall, 80
- fordommer, *xii*, 107
- fordreid
 - holdning, 131
 - prioritering, 132
 - sammenlikning, 84
- fordreining av forskningsresultater, 179
- fordøyelsesbesvær, 6
- forebygge systematiske feil (bias), 93
- forholdet mellom lege og pasient, 157
- forhåndsbestemt fordeling**, 79
- formalisert forskning
 - viktigheten av, 75
- forskernes motiver, 116
- forskning
 - faglige retningslinjer, 117
 - pasientrelevant, 138
 - planlegge og gjennomføre, 176
 - skreddersydd for enkeltpasienter, 81
 - uetisk, 180
 - uvitenskapelig, 180
- forskningsdokumentasjon
 - overføre til praktisk kunnskap, 160
 - relevans, 164
- forskningsetikk, 116, 118
- forskningskontroll, 115
- forskningsmetodikk, 145
- forskningsprotokoll, 85, 105, 116
 - offentlig tilgjengelig, 181
- forskningsrapporter
 - spørsmål som må besvares, 101
- forskningsregulering, 69, 116, 123
- forskningsresultater
 - presentert i sammenheng, 113
- forskningstemaer
 - viktige for pasienter og helsepersonell, 180
- forstyrrelser i hjerterytmen (hjerterflimmer), 55
- forutanelser
 - om uforutsette negative effekter, 88
- forutinntatthet, 83, 86, 88, 131
 - redusere, 164
- Franklin, B., xvii
- frekvenstall, 161
- fødselsmerker, 56
- gammalinolensyre (GLA), 20
- genavvik, 48
- gener og miljø, 48
- genetisk profil, 166
- genetiske analyser, 166
- genforskning, 139
- gentesting, 48, 166
- Gill, R., 121
- GLA-tilskudd
 - mot eksem, 20
- god forskning
 - HIV-smitte hos barn, 127
 - hjerneslag, 125
 - preeklampsi hos kvinner, 126
- Goldacre, B., 58, 109, 118, 164
- Goodman, SN., 102
- google-søk, 168
- grafisk fremstilling, 161
- grunnforskning, 138, 180
- grupperandomisering, 82
- gyldig sammenlikning, 78
- habilitetskonflikt, 150
- Harrison, J., 28, 122
- helkropp CT-undersøkelser, 53
- helkroppsskanning, 53
- helsebehandling
 - nyttig, xix
 - skadelig, xix
- helsepersonell-loven, 117

Testing Treatments – Hva virker?

- helsevesenet
 - begrensede ressurser, 74
- Helsinkideklarasjonen
 - Verdens legeförening, 117
- hemangiom, 57
- HER2-protein, 10
- Herceptin (trastuzumab), 10, 11, 32, 149
- historiske kontrollgrupper, 78
- HIV/AIDS i USA, 146
- HIV-smitte hos barn, 127
- hjerneslag, 125, 131, 162
 - behandling av akutt, 153
- hjerne-/karkomplikasjoner
 - Vioxx, 6
- hjerterflimmer, 55
- hjerterinfarkt, 16
 - bruk av aspirin, 59
 - bruk av oksygen, 55
 - HRT, 18
 - Vioxx, 7
- hjerterklafflidelser, 9
- hjerterventiler, mekaniske, 9
- Holland, WW., 34
- Hope, T., 115
- hormontilskudd (HRT), 18
 - overgangsalder, 18
 - sammenlikningsgrupper, 79
- Horton, R., 113
- hovedpulsåren, 40
- HRT
 - økt risiko for hjerneslag og brystkreft, 19
- human albuminoppløsning
 - for behandling av brannskadde, 176
- Huntingford, CA., 19
- Huntingtons sykdom, 48, 166
- hvorfor nødvendig, 71
- hypertensiv, 170
- hælsticketesten
 - Føllings sykdom, 40
- høyt blodtrykk, 170
- i den hensikt å behandle -analyse, 83
- Iannucci, A., 138
- ibuprofen, 6
- ikke-medikamentelle behandlinger
 - risiko ved, 9
- ikke-skjev forhåndsbestemt fordeling, 79
- ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID), 5, 133
- imatinib
 - for kronisk myelogen leukemi, 56
- ineffektivitet i forskningsmiljøene, 180
- informasjon og samtykke, 119
- informasjon til forskningsdeltakere, 120
- informert beslutning
 - screeningundersøkelse, 50
- Institutional Review Boards (IRB), 116
- insulin, 8
 - animalsk, 77
 - bioteknologisk fremstilt, 77
 - diabetisk koma, 77
 - tilføring ved diabetes, 55
 - ukontrollerbart blodsukkernivå, 55
- intendert behandling, 85
- intention to treat analysis, 83
- interessekonflikter, 181
- interferon, 148, 151
- involvere pasienter, 145
- IQWIG (nettsted), 169
- irritabel tarmsyndrom, 178
- James Lind Alliance, 143
- Jobling, R., 139
- jordbærhemangiom, 57
- kalsiumantagonister, 131
- KI (konfindensintervall), 96**
- kirurgisk behandling
 - aggressiv, 27
- kjemoterapi, høye doser, 30
- kjempenattlysolje, 107
 - kosttilskudd, 21
 - mot eksem, 20
- klinisk studie**, 167
- klinisk utprøving
 - av koffein hos premature barn, 120
- klyngerandomisering, 82
- Kocher, T., 90
- koffein
 - apné, 64
 - pusteproblemer hos premature barn, 63
- Kolata, G., 32
- kollapset lunge (pneumotoraks), 77
- kommersielle
 - bindinger, åpenhet, 181
 - prioriteringer, 137
- komplekse samspill/vekselvirkninger, 166

Testing Treatments – Hva virker?

- konfidensintervall, 95, 96
- kontrollgrupper
 - historiske, 78
- kontrollmekanismer, 105
- kontrollsystemer, 116
 - det som ikke fanges opp, 123
 - hinder for tryggere helsetjenester, 117
 - risikofokus, 118
- korreksjon
 - statistisk, 78
- kosttilskudd
 - kjempenattlysolje, 21
- kretinisme, 90
- kriterier for screeningundersøkelse, 50
- kronisk myelogen leukemi, 56
- krybbedød, 15, 92
- kryssmatching, 109
- kumulativ forskning, 132
- kunnskapsbasert (dokumentert)
 - behandling, 165
- Kushner, R., 30, 145
- Lantos, J., 119
- laserbehandling
 - portvinsmerker, 56
- lead-time bias, 37
- legekonsultasjon, 159
- legemiddelindustrien og universiteter, 137
- legemiddelregime, 85
- lekpersoneer, 144
- Lerner, BH., 26
- lesjoner, 59, 140
- leverprodukter, 56
- Liberati, A., 104
- like faktorer, 84
- Lind, J., 1, 2
- lorcainid, 106
- loven om store tall, 93, 94
- lover om forskning, 116
- lungebetennelse, 127
- lungekreft
 - feilaktig diagnose, 48
- lungekreftscreening, 45
- lymfeknuter, 25
- lymfødem, 33, 65
- mageleie
 - krybbedød, 15
- magesår, 6
- magnesiumsulfat
 - svangerskapsforgiftning, 126
- magnetresonanstomografi (MRI), xvi
- Magpie-forsøket, 127
- mammografiscreening
 - omstridt undersøkelse, 41
 - ulemper, 42
 - unødvendig behandling, 41
- Manson, NC., 120
- markedsbudskap, 136
- markedsføringslisens, 88
- maskering, 86
- masseundersøkelser
 - formål, 49
 - hurtigvoksende svulster, 36
 - saktevoksende svulster, 36
- me too-preparater, 133
- medforskere, 145
- medisinske tidsskrifter
 - annonser, 136
- mekaniske hjerteventiler, 9
- mer er bedre-tankegangen, 24, 27, 30
- meta-analyse, 100, 106
- metabolisering, 20
- misdannelser hos nyfødte, 4
- morfin for smerter, 77
- Morgan, SG., 135
- Morris, JK., 39
- Mother, D., 104
- Mother's kiss, 57
- Moynihan, R., 152
- MRI, xvi
- multippel sklerose
 - relapserende-remitterende, 148
- muskelsvinn, 60
- myxødem, 90
- naproxen, 6
- narremedisin (placebo), 73, 86, 87
- National Health Service, 10
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 11
- naturen som helbreder, 71
- n-av-1-studie, 165
- negasjon, xviii
- negative bivirkninger, 74
- nevroblastom, 36
 - overlevelseshendelse, 35
- nevroblastom-screening, 35
- nevroleptika (antipsykosemiddel), 128

Testing Treatments – Hva virker?

- nimodipin, 131
- NSAID, 5, 133
 - redusere betennelser, 5
 - smertestillende, 5
- nytteeffekter kontra skader, 170
- O'Neill, O., 120
- objektive og nyttige forskningsrapporter, 177
- objektivt utvalg, 80, 81
- oksygennivå
 - hos premature barn, 100
- optimisme og ønsketenkning, 72
- osteoartritt (slitasjegikt), 6, 88, 132
- osteoporose (benskjørhet), 18
- overbehandling, 24, 32
- overlevelseslengde, 37
- overrapportering, 108
- Oxman, AD., 137
- Parmar, MS., 24
- Parry, PI., 106
- partnerskap
 - mellom forskere, pasienter og allmennhet, 144
 - mellom helsepersonell og pasienter, 3
- pasienter
 - nåværende og tidligere, 77
 - relevante karakteristika, 79
- pasienters samtykke, 180
- pasientorganisasjoner, 147, 150
 - medvirkning, 143
- pasientrelevant forskning, 137
- pasientskader, 108
- Perkins, E., 112
- pernisiøs (livstruende) anemi, 56
 - vitamin B12, 56
- Petit-Zeman, S., 65
- Peto, R., 30
- PHARMAC, 11
- PKU-undersøkelse
 - mot Føllings sykdom, 40
- placebo, 73, 86, 87, 133
- planlegge og gjennomføre
 - forskningsprosjekter, 176
- Popper, K., xvi
- populasjoner, 82
- portvinsmerker
 - laserbehandling, 56
- post-genom biologi, 139
- preeklampsi hos gravide kvinner, 126
- premature barn, 102
 - koffein, 63
- primærsvulst, 27
- propranolol
 - behandling av hjertesvikt hos babyer, 57
- prostatakraft
 - inkontines/impotens, 42
 - PSA-verdier, 43
- prostatakreftscreening, 42
- prostatacreeningstudie, 163
- prostataspesifikt antigen (PSA), 43
- PSA-tester
 - systematisk oversikt, 44
- PSA-testing
 - pressgrupper, 44
- psoriasis, 140
- psykiske lidelser, 128
- publiseringsskjevhet, 105, 108
- PubMed Health (nettsider), 169
- pusteproblemer hos premature barn, 130
- pyridoksin, xviii
- pålitelige informasjonskilder**, 169
- påstander om behandlingseffekter, 75
- rabdomyolyse
 - alvorlig nyresvikt, 89
- radikal behandling
 - brystkreft, 23
- radikal mastektomi, 25, 28, 146
- randomisert
 - crossover-studie, 81
 - fordeling, 83
 - kontrollert studie, 29
 - kontrollert studie, barneleukemi, 67
 - studie, tidligere utført, 91
 - utvalg, 81
 - utvalg for å bestemme behandling, 82
- randomisert utvalg, 82
- randomiserte studier, 28
- rapporteringsprosedyrer, 88
- Rayleigh, Lord, 103
- REC, 116
- redusere
 - skjevhet i systematiske oversikter, 104
 - usikkerhetsmomenter, xix
- regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), 116
- registrere
 - deltakeres kontaktopplysninger, 91

Testing Treatments – Hva virker?

- studier, 181
- REK, 116
- relapserende-remitterende multipel sklerose, 148
- resultat
 - gjøre tilgjengelig, 177
 - publisere, 177
 - villedende, 86
- rettferdige forsøk, xiii, 1, 3, 63, 64, 69, 75, 80, 81, 98
 - blinding, 87
- rettferdige sammenligninger, 71
- rettferdige studier, ix, 58, 101
 - behandling som del av, 66
 - sammenlikne likt med likt, 76
- rettferdige tester, viii, ix, xiii, xvii, xix, xx, 1, 17, 64, 65, 71, 75, 92, 94, 155, 156, 176, 192, 201, 202
 - planlegging, 85
- rettferdige undersøkelser
 - involvere pasienter, 148
- revmatisk leddgikt
 - Vioxx, 6
- riktig dosering, 23
- risiko
 - for tidlig død, 28
 - ved ikke-medikamentell behandling, 9
- risiko ratio, 93
- risikoforhold, 93
- risikoreduksjon
 - absolutt, 163
 - relativ, 163
- risikovarianter
 - gener, 48
- Robinson, KA., 102
- rofecoxib (Vioxx), 6, 91
- rosiglitazone (Avandia), 8
- rosuvastatin, 89
- Royal College of Physicians, 2
- Royal Navy, 2
- rutinebehandling, 115
- Sackett, DL., 137
- saltoppløsning, 176
- Salzburg-erklæringen, 172
- samarbeid
 - mellom pasienter og forskere, 154
- sammenligning
 - rettferdig, 98
- sammenlikne
 - behandlinger, xix, 83, 93, 160
 - intendert og faktisk behandling, 86
 - likt med likt, 76, 80
 - nåværende og tidligere pasienter, 77**
 - tilsynelatende like grupper av pasienter, 78**
- sammenlikning
 - fordreid, 84
 - gyldig, 78
- sammenlikningsgrupper, 79
- samspill mellom gener og miljø, 48
- samtykke, 121
- schizofreni
 - behandling av, 129
- Schwartz, L.M., 47, 171
- screening, definisjon, 35
- screeningundersøkelser, 34
 - abdominalt aortaaneurisme, 40
 - fenyktonuri, 40
 - fordeler og ulemper, 39, 54
 - formål, 49
 - kriterier i WHO-rapport, 50
 - lungekreft, 45
 - mammografi, 41
 - nevroblastom, 35
 - prostatakreft, 42
 - sjekke risikofaktorer, 39
 - ulemper for friske personer, 35
 - viktigheten av dokumentasjon, 49
- selektiv rapportering, 177
- Seroxat (paroxetin), 108
- signifikant forskjell
 - mellom behandlinger, 97
- sildenafil (Viagra), 75
- Silverman, WA., 5
- skader kontra nytteeffekter, 170
- skanning av hele kroppen, 53
- skille mellom forskning og behandling, 115
- skjevframstilling, 76, 177
 - i forskningspublikasjoner, 181
 - redusere, 164
- skjevprioritering, 133
- skjuling av gruppetildeling, 178
- skjult fordelingsliste, 80
- skjære med ostehøvel, 108
- skjørbuk, 1, 2, 3, 76
 - Lind, J., 1
- skreddersydd medisin, 166**

Testing Treatments – Hva virker?

- skyggeskriver, 135
- slitasjegikt, 6, 88, 132
- sløsing av midler, 111
- smertelindring, 60
- små tall, 93
- snikmedikalisering, 49
- sovepille
 - thalidomid, 4
- sovestilling hos barn, 15
- Spiegelhalter, D., 98
- Spielmann, G., 106
- spiral-CT av lunger og brystkasse, 47
- Spock, dr. B., 15, 91
- spontan tilbakegang, 36
- spørsmål av betydning for pasientene, 132
- stamcellestøtte, 30
- statistikk**, 161
- statistisk
 - korreksjon og analyse, 78
 - signifikans, 97
- steroider
 - til kvinner som forventes å føde for tidlig, 102
 - til pasienter med hodeskade, 98
- steroidkremer
 - hudfortynning, 20
- still riktige spørsmål, 175
- stille infeksjon, 64
- Stockler, M., 43
- stolpediagram, 162
- storrøykere
 - randomisert kontrollert studie, 47
- studie
 - randomisert, 81
- studiedeltakere
 - unngå skader, 110
- subklinisk infeksjon, 64
- Susser, M., xviii
- svangerskapsforgiftning, 126
- svekkelse av veggen i hovedpulsåren (aneurisme), 40
- syntetisk østrogen
 - mot spontanabort, 17
- systematisk oversikt
 - brystkreftbehandling, 31
- systematiske feilkilder (bias), 98, 105
- systematiske oversikter, 103, 104, 106, 112, 178
- egeninteresser og skjevframstillinger, 107
- identifisere relevant dokumentasjon, 105
- produksjon, vedlikehold og formidling, 179
- sammenfatte resultater, 109
- systemer for forskningsregulering, 69
- systemisk sykdom, 26
- talassemi (arvelige blodsykdommer), 166
- tardiv dyskinesi, 128
- teste ut behandling, 67
- Tetzlaff, Altman DG., 104
- thalidomid, 5, 90
 - gravide kvinner, 4
 - misdannelser hos nyfødte, 4
- Thornton, H., 157
- tilfeldige feilkilder, 105
- tilfeldighetenes spill, 93
 - redusere effekten av, 106
- tillatelse til behandling, 69
- tilleggsbehandling, 86
- tiltaksplan for bedre medisinsk behandling, 182
- tranexamsyre, 98
- tretthet (fatigue), 65
- trimetoprim–sulfametoksazol, 127, 128
- trombose (blodpropp), 9
- type 2-diabetes, 9
 - Avandia, 8
 - hjerteinfarkt/hjerneslag, 8
- uavhengige komiteer, 116
- udokumenterte behandlinger, 31
- uenighet blant leger, 59
- uetisk forskning, 180
- uforutsette negative effekter, 88, 89, 91
- uheldige hjertereaksjoner, 12
- ukontrollerbart blodsukknivå, 55
- ukoordinerte muskelsammentrekninger i ventriklene, 55
- ultral lyd, xvi
- underrapportering, 105
- undersøkelse
 - randomisert, 81
- UNICEF, 128
- universiteter og legemiddelindustrien, 137
- unngå forutinntatt vurdering, 87
- unormal hjerterytme, 16
- unødvendig behandling**, 169

Testing Treatments – Hva virker?

- unødvendig forskning
 - aprotinin mot blødninger, 131
 - hjerneslag, 131
 - pusteproblemer hos premature barn, 130
- urettmessige sammenlikninger, 129
- usikkerhet
 - knyttet til behandlingseffekter, 3, 66
- utvalg
 - objektivt randomisert, 81
 - randomisert, 82
- utvidede blodkar i huden, 56
- uvirksom behandling, 20
- uvitenskapelig forskning, 180
- uønskede effekter, 74
- valg av behandlingsmetoder, 24
- velkvalifiserte gjetninger, 95
- ventrikler, 55
- Verdens helseorganisasjon, 8
- Veronesi, 29
- villedende resultat, 86
- Vioxx, 6
 - hjerte-/karkomplikasjoner, 7
 - hjerteinfarkt, 7
- vitamin B6, xviii
- Warlow, C., 52
- Weatherall, D., 138
- Welch, HG., 171
- Westgate, B., 146
- WHO, 128
- Wikipedia, 168
- Wilson, PM., 150
- Woloshin, S., 47, 171
- Wright, JM., 135
- Xenofanes, xviii
- zidovudin, 147
- økonomisk støtte
 - til pasientorganisasjoner, 150
- åpenhet
 - om kommersielle bindinger, 181
- årlig dødelighet
 - hos pasienter med fremskredet lungekreft, 78
- årsaker til resultatforskjeller, 79