

Epidemiologi vs klinisk prövning

En match i fem ronder om vetenskaplig tillförlitlighet

Vilken vetenskaplig metod lämpar sig bäst för att dra slutsatser om medicinsk behandling? Är det den epidemiologiska studien som observerar och rapporterar, eller är det den kliniska prövningen som randomiserar och intervenerar? Den frågan debatterades i början av året på Läkaresällskapet i Stockholm. Matchdomarens bedömning blev att det är svårt att hitta en underdog i det här sällskapet, totalt sett en jämn match som RCT vann med minsta möjliga poäng, 1–0.

PIERRE LAFOLIE

överläkare, avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm (pierre.lafolie@ks.se)

En ganska stillsam skara runt 60 personer hade infunnit sig till »matchen«. De flesta verkade vara ärrade veteraner från många tidigare akademiska bataljer, men också en del yngre kollegor hade lockats av ämnet, och kanske även av uppläggningsen. De båda kontrahenterna, den kontrollerade kliniska prövningen (RCT, randomised clinical trial) vs den epidemiologiska studien (EPI) stod i var sin ringhörna och hoppade jämfota, redo att börja.

Debattörer var professor Paul Hjemdahl, klinisk farmakologi, Karolinska sjukhuset, professor Björn Beermann, Läkemedelsverket, professor Anders Ekblom, klinisk epidemiologi, Karolinska sjukhuset och Björn Fagerberg, professor, medicindivisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Rond 1

Paul Hjemdahl inledde som moderator.

– Vi har länge trott att östrogen minskar risken för sjukdomar i hjärta och kärl hos postmenopausala kvinnor, baserat på epidemiologiska studier [1]. HERS-studien, en sekundärpreventiv, prospektiv, randomiserad och placebokontrollerad klinisk prövning har nu visat att det inte är så [2]. Ytterligare studier visar att östrogen inte heller skyddar postmenopausala kvinnor från att insjukna i stroke [3], vilket vi tidigare trodde. Ett annat exempel är läkemedelsbehandling med anti-arytmika. Kliniska prövningar visade att dessa medel var bra på att »tvätta« EKG, arytmerna minskade, men medlen ökade i själva verket mortaliteten [4]! Epidemiologiska data har många gånger misslett oss. Bara den intervenerande prospektiva kliniska studien kan

påvisa hur det verkligen är! Den randomiserade studien har en mängd fördelar (se Fakta 1).

Domarens bedömning: En serie snabba uppercuts, men ingen riktig knockout. Lite defensivt. Bra försvar. 1–0 till RCT.

Rond 2

Vi kan lita på de bra, epidemiologiska studierna, hävdade Anders Ekblom. Jag ser i diskussionen en hierarki av studier, där RCT placerar sig högst, och fallkontrollstudier lägst. Detta är fel! Detta är skapat av tillskyndare till EBM (evidensbaserad medicin) påhejade av kliniska farmakologer på grund av att man i andra länder har dåliga register! I Sverige har vi nämligen en fantastisk fördel via våra personnummer, de ger vårt land ett unikt försteg när det gäller forskning!

Ta fallet med K-vitaminbrist: Ger det upphov till en ökad incidens leukemier? En enkel men god registerstudie som matchade 196 fall mot 200 kontroller kunde visa en relativ risk på 1,01 (0,88–1,17), dvs ingen riskökning [5]. Lika så med den påstådda risken för koloncancer och samband med intag av salazopyrin: Svenska data kunde snabbt vederlägga oron som obefogad [6]. En observationell studie från lilla Eksjö med minimala resurser [7] kunde ge samma svar som en stort upplagd prospektiv studie som presenterades i Lancet [8]. Det finns otvetydiga fördelar med den observationella studien (se Fakta 2).

Domarens bedömning: Bra och vitalt försvar med snabbt fotarbete. Retsamma vänsterjabbar, men ingen rak höger. Stilpoäng. 1–1.

Rond 3

Björn Beermann från Läkemedelsverket inledde med att konstatera att ännu inget läkemedel blivit godkänt enbart på epidemiologiska data.

– Vi avregistrerade för några år sedan

Fakta 1

Fördelar med den randomiserade studien
(efter Paul Hjemdahl)

Isolerar den studerade faktorn och minimerar risken för störfaktorer
Ger säker information om exponering
Exponeringen kan styras (dosrespons)
Underlättar kvantifiering av effekter

– En dålig prövning blir inte bättre av att randomiseras!

Fakta 2

Fördelar med den observationella studien
(efter Anders Ekblom)

Kan ge svar snabbt
Relativt billig
Kan besvara ställda hypoteser
Jämför mot klinisk praxis

– Smörja in ger smörja ut!

ett läkemedel på grund av biverkningar som vi funnit med epidemiologiska metoder. Tillverkaren återkom med data som stödde den ursprungliga säkerhetsbedömningen, med ett fall av agranulocytos på 1 miljon användare. Efter omregistrering följde vi utvecklingen noga, och upptäckte då att frekvensen i själva verket var 1/1 500 – lika många som vi funnit när vi drog in läkemedlet i första vändan! Medlet fick dras tillbaka från marknaden ännu en gång. Och ser vi på behandlingen av osteoporos, verkar de flesta kollegor fortfarande tro på behandlingseffekter som är helt baserade på epidemiologiska data.

Det finns dock flera problem med medicinska studier. Ett är publikationsbias, dvs att negativa data inte publiceras. Ett annat är »smart« design som gör värderingen av RCT svårare. Till exempel verkar skeva doseringar [9] användas konsekvent i dokumentationen av atypiska antipsykotika – höga doser haloperidol jämförs mot ett preparat som

II Fakta 3

Nackdelar med randomiserade kliniska prövningar och observationella studier

Dubbelpublikation
Smart design
Publikationsbias
Skiktning av data
Jämförelser av typen »inte sämre än«
istället för »bättre än«

ges i vanlig klinisk dos, med biverkningar som slutmätning. Man ska ju inte behöva vara specialist för att förstå vad som gjorts i en studie!

Utöver att negativa data »försvinner« är det vanligt med dubbelpublikationer där samma data publiceras i olika versioner i olika tidskrifter, eller skiktning av data till retrospektiva subgruppsanalyser [10]. Förr var det oftast »bättre än«-studier som gällde. Man ville faktiskt visa att man hade en produkt med ett försteg. Idag verkar läkemedelsstudierna helst ägna sig åt att bevisa att den nya produkten »inte är sämre än«, och vad är det för utveckling? (Se Fakta 3).

Domarens bedömning: Björn går på knock och fick in en klockren utskåpning med räkning till 8 som dock grumlades av dåligt försvar inledningsvis där han fick ta en del onödiga smällar. 2–1 till RCT.

Rond 4

– Som kliniker har jag en väldigt enkel önskelista när det gäller kliniska prövningar, sa Björn Fagerberg från Medicin Sahlgrenska. Jag vill ha studier på de vanligaste sjukdomarna, på de svåraste sjukdomarna, och jag vill att exklusions- och inklusionskriterier anpassas så att de svarar mot de patienter jag ser på min avdelning, inte mot fiktivt homogena grupper. Jag vill ha kliniskt användbara data [11].

Studier som Merit-HF [12] och SOLVD [13] är bra gjorda, men de gäller enbart avgränsade populationer av sviktpatienter, och det försvårar tolkningen. Meta-analyser ger mer data, men vi kan aldrig vara säkra på resultaten [14]. Ta exemplet antioxidanter som skydd mot sjukdomar i hjärta–kärl. Flera observationella studier har visat skiftande resultat, oftast positiva, dvs att antioxidanter skulle skydda mot tex hjärtinfarkt [15].

Koststudier är naturligtvis svåra, hur ska man egentligen skatta inflytandet av andra antioxidanter, kumulativ dos osv? Hur som helst, när man gjorde den första

En spännande men jämn match utspelade sig mellan den epidemiologiska studien (EPI) som observerar och rapporterar och den kliniska prövningen (RCT) som randomiserar och intervenerar. Viktindelningen, med en smula mer muskelmassa hos RCT, avgjorde den slutliga matchen som RCT vann med minsta möjliga poäng, 1–0.

större interventionsstudien kunde de observationella fynden inte beläggas [16].

Domarens bedömning: Här kom en strateg från staden som uppfunnit boxningen. En som varit med i verkligheten. Mjukt, envist och varken aggressivt eller defensivt landade slagen där de var avsedda. RCT tappade poäng, EPI gick också bakåt. 1–0 till RCT återstod efter poängförluster på båda sidor.

Rond 5

I slutdiskussionen kunde kombattanterna enas om att smörja är smörja, oavsett ursprung.

Anders Ekbohm hävdade att man från epidemiologiskt håll redan identifierat den stora risken med det läkemedel Beermann nämnt som exempel, och att detta visar EPIs styrka. Debatten om kalciumkanalblockerarna och cancer kom upp som exempel. Hur kunde så många motsägelsefulla data komma fram i diskussionen? Svaret, ansåg man, kunde hämtas i oklart definierade laboratoriedata, oklart definierade studiepopulationer, och andra mer eller mindre suspekta metoder för att nå fram till medierna med budskapet. Rikligt med tips nämndes för den hågade ... Dåliga studier ger också rubriker!

De ideliga larm vi möter i medierna

gör många utmattade, vad ska man tro på? Dessutom är det ofta observationella data – eller interimdata från interventionsstudier, eller retrospektiva subgruppsanalyser – som ger rubriker. När sedan finala data kommer, och dessa inte bekräftar de initiala uppseendeväckande fynden, så håller alla tyst. Vi behöver fler studier som utgår från sjukvårdens behov, fast sådana resurser saknas. Med kommersiella sponsorer riskerar studierna hela tiden att vinklas.

Domarens bedömning: Både RCT och EPI hämtade kraft igen, och en del fina slagväxlingar kunde ses trots tilltagande trötthet i bägge lägren. Inledningsvis tog RCT emot en rak höger och gick ner för räkning, men det visade sig sedan att många av de diskutabla metoderna också kunde användas i EPI, och RCT kunde resa sig.

Sammanfattning

Slutsatserna man kunde enas om blev att epidemiologiska studier ger Sverige en internationell konkurrensfördel; rätt utförda ger de en mycket god vetenskaplig grund. Man var också överens om att väl genomförda kliniska prövningar med god kvalitet behövs för att få fram solida och reproducerbara data.

En hel del diskussion kom att kretsa

kring möjligheterna att »fuska«, särskilt i den kliniska prövningen, vilket förvirrade begreppen. En svårighet med debatten var också möjligen att man inte enades om de sammanhang i vilka de olika metoderna bäst lämpar sig. Med ett sådant fokus kanske en del av missförstånden hade klarats ut tidigt.

Det är ju t ex relativt självklart att man inte kan göra omfattande kliniska prövningar för att finna ovanliga biverkningar, utan att man då måste använda sig av epidemiologiska metoder. På samma sätt kan man ju knappast utveckla ett läkemedel i tidiga faser på annat sätt än med interventionen som grund. Fast även här behövs epidemiologiska data och metoder, både för att finna lämpliga frågeställningar och för att följa förloppen över tid. Bägge parterna var avgjort starka. Vad som avgjorde den slutliga matchen var möjligen viktindelningen, med mer muskelmassa hos RCT.

Domarens bedömning: Svårt att hitta en underdog i det här sällskapet, totalt sett en jämn match som RCT vann med minsta möjliga poäng, 1–0.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336(25):1769-75.
2. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103(5):638-42.
3. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345(17):1243-9.
4. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321(6):406-12.
5. Ekelund H, Finnstrom O, Gunnarskog J, Kallen B, Larsson Y. Administration of vitamin K to newborn infants and childhood cancer. *BMJ* 1993;307(6896):89-91.
6. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107(1):117-20.
7. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, Karlberg BE, Ludvigsson J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;330(1):15-8.
8. Diabetes Control and Complications Trial

Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:9779-86.

9. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371-6.
10. Björn Beermann. Läkarna i händerna på industrin när nya läkemedel introduceras. *Läkartidningen* 2002;99:940-1.
11. Ekman I, Andersson B, Ehnfors M, Matejka G, Persson B, Fagerberg B. Feasibility of a nurse-monitored, outpatient care-program for elderly patients with moderate-to-severe, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:1254-60.
12. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
13. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
14. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ* 1998;316:140-4.
15. Byers T, Bowman B. Vitamin E supplements and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1993;51(11):333-6.
16. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):154-60.

Särtryck

Läkartidningen

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 50 kronor

Lungcancer



Beställer härmed.....ex
av "Lungcancer"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker