

# KIRURGISK FORSKNING PÅ EFTERKÄLKEN

## Utvärderingen av nya metoder går för långsamt

Klinisk kirurgisk forskning har nyligen diskuterats både i Lancet och i British Medical Journal. De har båda framhållit vår oförmåga att snabbt i kontrollerade studier utvärdera nya kirurgiska behandlingsmetoder. Denna diskussion har sitt ursprung i den snabba framväxten av laparoskopiska tekniker.

I ledaren i Lancet, under rubriken »Surgical research or comic opera: questions, but few answers», ställer skribenten frågan om kirurgisk forskning har en framtid överhuvudtaget [1]. Utgångspunkt är en i samma nummer publicerad jämförande studie av laparoskopisk kolecystektomi och minikolecystektomi. Författaren har gått igenom årets första nummer av nio kirurgiska tidskrifter och funnit 175 artiklar som tar upp nya metoder och tekniker; av dessa presenterar endast 7 procent data från randomiserade studier.

I ledaren i British Medical Journal påpekas dessutom att även om det föreligger flera randomiserade studier är patientantalet ofta för litet för att en korrekt analys skall kunna göras [2].

### Snabb utveckling

Det är förstas intressantare att presentera en ny operation eller en annorlunda kirurgisk teknik än att kritiskt analysera behandlingsresultat eller att genomföra en randomiserad kontrollerad studie. Den snabba utvecklingen av nya kirurgiska tekniker gör detta svårt idag, och därför är den kirurgiska litteraturen fylld av okontrollerade studier.

Jag tycker emellertid att delar av utvecklingen är sund. Vi måste alltid hålla oss i frontlinjen och ta till oss nya tekniker, eftersom det perfekta alternativet i såväl diagnostik som terapi ofta saknas. De nya metoderna måste dock snabbt följas upp med kontrollerade studier. Så har också skett på många

områden, t ex för kirurgi i samband med komplikationer till portal hypertension [3]. Här kan listan göras lång över alla kontrollerade studier av nya operationsmetoder och tekniker, inklusive TIPSS (transjugulär portosystemisk shunt). I många fall har det dock tagit lång tid från presentationen av en ny metod till slutförandet av en randomiserad studie. Denna fördröjning blir speciellt bekymmersam, eftersom en ny teknik kräver stora investeringar i apparatur och utbildning samtidigt som av medier och marknadsföring informerade patienter trycker på.

### Få randomiserade studier i kirurgisk litteratur

Utvecklingen av en ny teknik börjar ofta med en klinisk observation, blir till en rapport av enstaka patienter eller patientserier utan kontroll, och utvecklas sedan till en fallstudie med historiska kontroller. Slutligen måste en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie utföras. Många slutar dock dessförinnan.

Varför finns det då så relativt få randomiserade studier i den kirurgiska litteraturen? Orsakerna är flera:

1. Placebo i dessa situationer skulle vara en »sham»-operation, oetisk i kliniska sammanhang.

2. Det är svårt att göra studien blind.

3. Erfarenheten och kunskapen hos operatören spelar ofta en stor roll, och entusiasmen hos undersökaren för en ny teknik kan utgöra en felkälla.

4. Det är svårt att rekrytera patienter för denna typ av studie och det är svårt att få ekonomiskt stöd [4, 5]. I många fall är patienter inte villiga att delta i randomiserade studier, då de redan fått uppfattningen att en ny teknik är överlägsen den etablerade behandlingsmetoden. Det kan också vara svårt att få tillräckligt stora material, då multicenterstudier som jämför kirurgisk teknik är svåra att utföra.

### Hur lösa problemen?

Hur kan då dessa problem undvikas? Välorganiserade multicenterstudier, gärna i regi av en intresseförening, bör

sörja för att rekrytering underlättas. Stratifiering av kirurger och centra bör kunna motverka snedvridning i materialen. När det gäller svårigheten att få patienter att acceptera randomisering är olika lösningar tänkbara. En kan vara att man accepterar endast randomiserade patienter till en viss operation eller teknik; detta kan dock bereda praktiska problem. Ett annat alternativ är att patienter med en viss preferens accepteras till den behandling de föredrar, medan patienter utan preferens randomiseras.

Ett annat problem är att många operationsmetoder, t ex vid lumskräck, kan kräva lång uppföljningstid för att resultaten skall kunna säkert utvärderas. Detta problem löses kanske bäst genom en multicenterstudie i specialitetsföreningens regi för att garantera en lång uppföljning.

Sverige har sedan länge intagit en framskjuten position i medicinsk utveckling och forskning. Detta gäller även framtagandet av ny kirurgisk teknik. Vi har också kommit relativt långt i utvärdering och kvalitetssäkring, men en del återstår att göra. Här några tankar och förslag för att förbättra situationen:

1. Svensk kirurgisk förening har ett stort ansvar och bör ta initiativ i dessa frågor, i synnerhet genom sina delföreningar Svensk laparoskopisk förening, Kolorektalföreningen och Föreningen för övre gastrointestinal kirurgi. I dessa föreningsregi pågår redan flera randomiserade kontrollerade studier, och önskvärt vore att alla kliniker deltog i detta arbete och underkastade sig proto-

*Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.*

*Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!*

### Författare

BENGT JEPSSON

professor, överläkare, kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



koll och rapporteringar. På dessa sätt bör vi snabbt inte bara få stora material utan även uppnå en enhetlighet som gör det lättare för patienter att delta i dessa studier.

2. Delföreningarna bör också utgöra en plattform för samarbete med industrin. Därigenom kan nya tekniker diskuteras i ett bredare forum och introduktionen av nya tekniker kontrolleras. Man kan på detta sätt få en kontinuerlig bevakning och uppföljning, och därigenom tidigare än idag kunna starta kontrollerade, randomiserade studier.

3. Delföreningarna bör också medverka i utarbetandet av utvärderingsparametrar för olika studier. Detta är särskilt viktigt, eftersom resultaten av detta arbete kommer att ligga till grund för tillståndsgivande myndigheters bedömning och riktlinjer.

4. Delföreningarna bör utveckla samarbetet mellan de kirurgiska kliniker och utnyttja modern datakommunikation i högre grad än vad som görs idag för att få en bättre kontinuerlig uppföljning av såväl resultat som eventuella biverkningar eller komplikationer. Genom att upprätta databaser och kontinuerligt göra dessa tillgängliga för samtliga kirurgiska kliniker skapas en grund för ett kontinuerligt utbyte av erfarenheter.

Även om jag genom dessa förslag värnar om en kontrollerad och kontrollerbar utveckling och utnyttjande av ny teknologi, är det viktigt att utrymme skapas även för innovationer och dynamik. Det gäller dock att skapa en rimlig balans mellan nyfikenhet, innovation och sund skepsis.

### Referenser

- Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers [editorial]. *Lancet* 1996; 347: 984.
- Russell I. Evaluating new surgical procedures. *BMJ* 1995; 311: 1243.
- Chandler JG. The history of the surgical treatment of portal hypertension. *Arch Surg* 1993; 128: 925-40.
- Stirrat GM, Farndon J, Farrow SC, Dwyer N. The challenge of evaluating surgical procedures. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74: 80-4.
- Russell IT. Clinical trials and evaluation of surgical procedures. *Surgery* 1984; 96: 196-9.

### Osäkerhet kring studie av fluoxetin till gravida

Om kvinnor tar den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluoxetin (i USA såld som Prozac, i Sverige som Fontex) under tredje trimestern ökar risken för perinatale komplikationer, bl a prematur förlösning och behov av specialiserad neonatalvård, hävdar fem amerikanska forskare som jämfört en grupp på 228 gravida som fått fluoxetin med 254 kontrollpersoner.

Studien, som redan utsatts för stark kritik bl a på grund av urvalsmetoden, antyder vidare ett samband mellan exponering för fluoxetin sent i graviditeten och låg födelsevikt och kortvuxenhet. Om fyndet håller skulle det kunna förklaras av att fluoxetin bromsar den gravida kvinnans viktökning, vilket i sin tur skulle kunna begränsa fostrets tillväxt.

Studien ger lugnande besked på en punkt: Frekvensen av spontan abort och större fostermissbildningar var likartad i båda grupperna. Det var dock något vanligare att foster som exponerats för fluoxetin under första trimestern föddes med tre eller fler mindre anomalier, definierade som strukturella defekter som inte har någon kosmetisk eller funktionell betydelse. Det fanns inte något gemensamt mönster för defekterna.

Kritiken mot studien fokuseras på flera punkter, i första hand på urvalsmetoden. Kvinnor togs in i studien därför att de ringt en informationsservice under första trimestern. De fluoxetinbehandlade hade undrat om preparatet kunde vara farligt för fostret, kontrollpersonerna hade frågat om medel och procedurer som inte ansågs vara teratogena.

Tre fjärdedelar av kvinnorna fick fluoxetin på grund av depression, medan indikationerna för de övriga var ganska jämnt fördelade på ångest, paniksyndrom, bipolär sjukdom och obsessiv-kompulsiv sjukdom. Omkring 30 procent i fluoxetingruppen fick samtidigt andra psykofarmaka, genomsnittsåldern var högre och andelen rökare var väsentligt större än i kontrollgruppen. Alla dessa faktorer kan ha påverkat studiens resultat.

En ledarskribent anser inte att de nya resultaten är ett skäl att avstå från att ge fluoxetin till gravida kvinnor som måste behandlas för depression. Andra antidepressiva är olämpliga av andra skäl eller otillräckligt testade när det gäller teratogena effekter på människa.

All antidepressiv behandling av gra-

vida innebär emellertid en kalkylerad risk på grund av osäkerhet om biverkningarna.

*N Engl J Med* 1996; 335: 1010-5, 1056-8.

### Prionsjukdomar hos levande spåras i cerebros spinalvätska

En amerikansk och en tysk forskargrupp har nästan samtidigt redovisat metoder att förbättra diagnostiken av överförbara spongiforma encefalopati-er (även kallade prionsjukdomar) som Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Vid snabbt progredierande demens och typiska EEG-förändringar kan man, enligt forskarna, genom immunanalys av cerebros spinalvätska säkrare skilja ut fallen av spongiform encefalopati.

Båda forskargrupperna spårar i cerebros spinalvätska två proteiner (p130 och p131, identifierade som medlemmar av hjärnproteinfamiljen 14-3-3), som anses vara markörer för Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Båda har vidareutvecklat den tvådimensionella gelelektroforesen, som utvecklades 1986 men som då inte var lämpad för rutinbruk. Inte heller de nya metoderna passar för screening, utan endast vid utredning av patienter med klinisk demens.

Den amerikanska metoden har visats ge falskt positiva resultat hos patienter som har akut virusencefalit respektive har haft slaganfall månaden före testning. Det är oklart hur tidigt testen ger utslag.

Den tyska gruppen rekommenderar att man vid kliniskt grundad misstanke om Creutzfeldt-Jakobs sjukdom först analyserar neuronspecifikt enolas i cerebros spinalvätska och att de som har högre koncentration än 20 ng/ml testas med de nya metoderna.

*N Engl J Med* 1996; 335: 924-30, 963-5, *Lancet* 1996; 348: 846-9.

### Frukt varje dag minskar hälsomedvetnas dödlighet

Engelska forskare som i 17 år följt 11 000 hälsomedvetna individer har funnit att mortaliteten i gruppen före 80 års ålder var hälften så hög som i den allmänna befolkningen. Gruppens medlemmar rekryterades genom hälso-kostaffärer, föreningar av vegetarianer och tidskrifter. Inom kohorten fann man ett starkt samband mellan daglig konsumtion av färsk frukt och minskad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom och totalt.

*BMJ* 1996; 313: 765-6, 775-9.