

Analys av dödligheten kräver helt annan metodik

Det metodik som Göran Sjönell och Lars Ståhle använt för att analysera dödligheten i bröstcancer i artikeln om mammografi i Läkartidningen 8/99 är behäftad med så stora svagheter att deras slutsatser inte kan vinna tilltro.

Få behandlingsmetoder, om ens någon, har utvärderats så minutiöst som mammografiscreening. Ett flertal randomiserade försök har entydigt visat att hälsokontroller med mammografi minskar dödligheten i bröstcancer. Socialstyrelsens rekommendationer har formulerats i ett allmänt råd (SOSFS 1997:27M) och föregåtts av ett omfattande underlag som diskuterats med landets ledande experter (SoS-rapport 1998:17).

Frågan har inte gällt om hälsoundersökningar med mammografi minskar dödligheten utan om undersökningarna skall vidgas till att omfatta även kvinnor under 50 år och med vilka intervall undersökningarna skall göras för att bedömas vara kostnadseffektiva i jämförelse med annan verksamhet i hälso- och sjukvården. Denna diskussion måste naturligtvis föras kontinuerligt och kan resultera i att Socialstyrelsen får anledning att revidera sina rekommendationer något i framtiden.

Analys med stora svagheter

Göran Sjönell och Lars Ståhle har rätt i att det är angeläget att diskutera problemet med falskt positiva testresultat och att följa upp om screeningverksamheten fungerar praktiskt i de enskilda landstingen [1]. Den metodik som de använt för att komma till slutsatsen att mammografien inte minskat dödligheten

i bröstcancer i landstingen är dock behäftad med så stora svagheter att deras slutsatser i artikeln i Läkartidningen 8/99 inte kan vinna någon tilltro. För att belysa frågan krävs en helt annan analysmetodik.

Förbisedda faktorer

Det första problemet dyker upp när man som Sjönell och Ståhle använder en historisk mortalitetstrend 1970–1986 som underlag för att beräkna den förväntade mortaliteten i studielandstingen om mammografi ej hade införts. Vad säger att dödligheten fortsätter att sjunka som hittills? Hur tar man hänsyn till att en mängd åtgärder i sjukvården eller i samhället påverkar utvecklingen åt olika håll?

Risken att få bröstcancer (incidensen) har t ex ökat i Sverige under snart 40 år, vilket naturligtvis påverkar den dödlighetstrend man ser. En hel del mammografiundersökningar har vidare gjorts utanför screeningens ram och detta varierar säkert mellan landstingen. Hur kan Sjönell och Ståhle kontrollera för detta i sina analyser? Det här är också några av anledningarna till att randomiserade försök är att föredra, eftersom den metodiken kan hantera ovanstående problem.

Tydligare genomslag vid längre uppföljning

Ytterligare ett stort metodproblem med Sjönell och Ståhles analys är att resultat tas fram för perioden 1987–1996. Eftersom landstingen började introducera mammografiscreening successivt och med olika intensitet kommer även effekterna av screeningen att märkas successivt, och genomslagskraften blir tydligare med längre uppföljning. Den sammanslagna svenska databasen visar att dödlighetsskillnaden mellan försöks- och kontrollgrupperna ökar successivt fram till tolv års uppföljning [2]. Sannolikt kan effekten komma att bli ännu större vid ytterligare uppföljning. Effekterna av mammografiscreeningen har därför inte slagit igenom med full kraft. Att ge varje år samma vikt i regressionsanalysen för perioden 1987–1996 är därför ett tveksamt förfarande.

Motiven för val av landsting som inkluderats eller exkluderats i deras analyser kan också diskuteras. Ju längre uppföljningstid, desto större möjligheter att se effekterna av mammografiscreening. Man uteslöt landsting som startade mammografiscreening före mitten av 1980-talet, dvs Gävleborgs, Östergötlands och Kopparbergs läns landsting samt Malmö och Göteborgs kommuner. Det är där resultaten kan förväntas vara särskilt tydliga.

Stockholms läns landsting undantog man däremot från denna urvalsprincip med motiveringen att det utgör en stor del av den svenska populationen. Hur skall man ha det? Vilka kriterier skall gälla? Och vore det inte bättre att i stället jämföra resultaten mellan landsting som introducerade mammografi tidigt med dem som introducerat det sent, t ex Västerbotten, Jämtland och Värmland?

Tioårsöverlevnad mer relevant mått än dödlighet

Vi har tagit fram resultat för ett mått som för denna typ av analys bör vara mer relevant än dödlighet, dvs relativ tioårsöverlevnad i bröstcancer för olika landsting (Tabell I). Resultaten pekar på att överlevnaden i landsting som introducerade mammografi tidigt är bättre än i landsting som introducerade hälsoundersökningen först på 1990-talet.

Sjönell och Ståhle citerar också en annan svensk studie av Lenner och Jonsson med en annan tänkbar metodik, »excess mortality rate», som visade på signifikant minskning av bröstcancer-mortaliteten i mammografilandsting [3]. Motiveringarna för att författarna avvisar denna studie är oklara. Överlevnadsanalyser eller »excess mortality rate»-metodiken har sina begränsningar, men de är ändå klart bättre än den metodik som Sjönell och Ståhle använder.

Vill man ha en tidigare signal än överlevnad på om mammografiundersökningarna har avsedd effekt är förändringar i stadieindelning mellan landstingen ett bättre instrument. Socialstyrelsen avser också att införa en sådan uppgift i det nationella cancerregistret.

Socialstyrelsen kommer kontinuer-

Författare

NINA REHNQVIST

överdirektör, Socialstyrelsen

MÅNS ROSÉN

professor, Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen, Stockholm

INGVAR KARLBERG

professor, Socialstyrelsen.

Tabell I. Relativ tioårsöverlevnad för patienter i åldern 50–69 år som diagnostiserats med bröstcancer under perioden 1976–1989 i Sveriges län. Genomsnittet för riket är 63 procent. Källa: Epidemiologiskt Centrum (EpC), Socialstyrelsen.

| Län | Procent |
|---------------------|---------|
| Stockholm | 70 |
| Östergötland | 70 |
| Malmöhus | 70 |
| Blekinge | 68 |
| Göteborgs och Bohus | 68 |
| Kopparberg | 68 |
| Kronoberg | 65 |
| Kristianstad | 64 |
| Gävleborg | 64 |
| Halland | 64 |
| Gotland | 64 |
| Jönköping | 63 |
| Kalmar | 63 |
| Uppsala | 62 |
| Älvsborg | 62 |
| Skaraborg | 62 |
| Västmanland | 62 |
| Örebro | 61 |
| Södermanland | 59 |
| Västerbotten | 59 |
| Västernorrland | 58 |
| Värmland | 57 |
| Norrbottn | 57 |
| Jämtland | 52 |

ligt att följa forskningsfronten och lyssna på argument för att revidera våra allmänna råd. Artikeln av Sjönell och Ståhle är dock behäftad med för stora brister för att det skall föranleda några förändringar av våra rekommendationer när det gäller hälsoundersökningar med mammografi.

Referenser

1. Sjönell G, Ståhle L. Hälsokontroller med mammografi minskar inte dödlighet i bröstcancer. *Läkartidningen* 1999; 96: 904-13.
2. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-8.
3. Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med Screen* 1997;4:6-9.

KORTKLIPP



Restriktivitet motiverad vid erythrocyttransfusion?

Återhållsamhet med erythrocyttransfusion till intensivvårdspatienter kan i många fall vara lika bra som, kanske bättre än, en liberal transfusionsstrategi, möjligen med undantag för patienter med akut hjärtinfarkt och instabil angina pectoris.

Den slutsatsen dras i en multicenterstudie av 838 patienter, som hade hemoglobinkoncentration under 90 g/l inom tre dygn efter intagningen i intensivvård (*New England Journal of Medicine* 1999; 340: 409-17, 467-8).

Hälften fick erythrocyter om Hb-värdet föll under 70 g/l och det hölls sedan vid 70–90 g/l, medan i den andra gruppen Hb hölls vid 100–120 g/l. Totalt sett var det ingen skillnad mellan grupperna i fråga om död inom 30 dagar, men dödligheten var lägre i de lindrigare fallen (Apache-poäng under 20) och bland patienter under 55 år i den grupp där man varit restriktiv med transfusioner.

Forskarna anser att grupperna var sådana så att man kan generalisera resultatet. Den restriktiva regimen minskade transfusionsbehovet mätt som erythrocytenheter med 54 procent; i genomsnitt gavs tre färre enheter per patient.

I en ledare påpekas att också bruket av albumin i intensivvården nyligen ifrågasatts i en metaanalys. Den aktuella studien tyder visserligen på att vissa grupper mår bra av en restriktiv praxis för transfusioner, medan en liberal praxis är motiverad för andra, såsom de som har hjärtsjukdom, emfysem, cerebrovaskulär sjukdom, trauma samt de svårast sjuka och äldre patienter – en växande grupp.

I två översiktsartiklar om transfusionsmedicin ges en bredare bild av detta fält (*New England Journal of Medicine* 1999; 340: 438-47, 525-33). Bland annat understryks att oron för smittspridning lett till minskat bruk av blodtransfusion men att dessa risker nu är lägre än någonsin förr och också minskar när blodgivare screenas med effektivare metoder (PCR).

Vad är effektivast vid allergisk rinit?

En systematisk översikt över 16 randomiserade kontrollerade studier tyder på att intranasala kortikosteroider är bättre på att minska symtomen vid allergisk rinit än antihistaminer i tablettform. De är också mer kostnadseffektiva (*BMJ* 1998; 317: 1624-9).

Nytt stöd för samband infektioner–hjärtinfarkt

En ny studie av 3 315 patienter under 75 år och som fått sin första hjärtinfarkt mellan 1992 och 1997 och fyra gånger så många matchade kontroller utan infarkt stöder indirekt hypotesen om ett samband mellan vissa bakterieinfektioner och ökad risk för akut infarkt (*JAMA* 1999; 281: 427-31, 461-2).

De som fick infarkt hade i signifikant mindre utsträckning än kontrollerna under de senaste tre åren behandlats med tetracykliner och kinoloner. Man fann inte någon sådan skillnad i fråga om makrolider, sulfonamider, penicilliner eller cefalosporiner.

Detta fynd kan ses som ett stöd för hypotesen att *Chlamydia pneumoniae* kan spela en viktig roll i sammanhanget, eftersom tetracykliner och kinoloner är effektiva mot denna organism, vilket den mest använda makroliden i studien, erytromycin, inte är.

Studien innehåller många tänkbara felkällor, bl a därför att den bygger på journaldata från 350 allmänläkare. Alltför många frågor om infektionernas roll är obesvarade för att man skall överväga att förebygga infarkt med hjälp av antibiotika, kommenterar en ledarskribent.

Trött kirurg oetisk i randomiserad studie

En studie i *Lancet* förra året visade att kirurger som inte fått sova gjorde 20 procent fler misstag och tog 14 procent längre tid på sig för att genomföra laparoskopisk kirurgi än när de fått vila. Studien gjordes dock inte på verkliga patienter utan i ett sk virtuellt system. Fyndet tyder på att det är potentiellt farligt att använda kirurger som inte fått mycket sömn, men blir det i praktiken sämre kliniska resultat? Kan man klara ut det genom en randomiserad, dubbelblind, kontrollerad studie?

Knappast, kommenterar en amerikansk forskare som vid informell sondering med en etisk kommitté fått svaret att det nog är oetiskt att randomisera en patient till en kirurg som inte fått sova (*Lancet* 1998; 352: 1191, 1999; 353: 501).

Hans slutsats är att en situation som inte är ovanlig i dagens sjukvård är alltför oetisk för att accepteras i en klinisk prövning. Han slutar med en fråga: Skulle en kirurg vilja flyga eller åka buss med en pilot/förare som inte fått sova?

Yngve Karlsson