

Mammografiscreeningens effekt kan inte bedömas med felaktigt underlag

I Läkartidningen 8/99 hävdar Göran Sjönell och Lars Ståhle på grundval av egna beräkningar i en retrospektiv registerstudie att det inte finns någon påvisbar minskning i bröstcancerdödlighet efter införandet av allmän hälsoundersökning med mammografi. Deras beräkningar omfattar inte bl a de områden där kliniska studier genomförts, deras grundmaterial är kontaminerat och deras metoder förkastades redan för 22 år sedan på grund av de många, svårhanterliga felkällorna.

Det finns väl etablerade och internationellt accepterade statistiska metoder för att utvärdera en medicinsk intervention, oavsett om den är diagnostisk eller terapeutisk. I mitten av 1970-talet ville man utvärdera hur tidig diagnos påverkade dödligheten i bröstcancer. Det skulle ha varit enkelt att göra en historisk eller en geografisk jämförelse för att visa värdet av hälsoundersökning med mammografi, men dessa metoder förkastades 1976 på grund av att de innebar många, svårhanterliga felkällor. Den prospektiva, randomiserade och kontrollerade studien betraktades som den mest tillförlitliga metoden för att eliminera felkällor. Följaktligen beslutades det att sådana studier skulle utföras i Malmö, Kopparberg–Östergötland (WE), Stockholm och Göteborg.

Idag tillämpar Sjönell och Ståhle ändå metoden »historisk jämförelse» i en retrospektiv beräkning och demonstrerar att de inte kan behärska metodens alla felkällor. Den slutsats som de då kommer fram till är därför dömd att vara missvisande.

Att de dessutom påstår att resultaten

Författare

LÁSZLÓ TABÁR

chefsöverläkare, Mammografiavdelningen, Falu lasarett, adjungerad professor vid Uppsala universitet.

DEBATT

”En utvärdering av hur bröstcancers naturalhistoria påverkas av en intervention kräver – förutom användande av korrekt statistisk metod och tillförlitligt grundmaterial – att uppföljningen görs under tillräckligt lång tid och av tillräckligt många kvinnor.”

av de svenska randomiserade studierna möjligen påverkas av placebo- och noceboeffekt är häpnadsväckande! Vi ser fram emot det vetenskapliga underlaget för detta påstående.

Kontaminerat grundmaterial

Sjönell och Ståhle har felaktigt inkluderat ett okänt antal bröstcancerdödsfall i sitt material, fall som aldrig kan påverkas av screening. Ändå drar de av detta slutsatser om screeningens effekt. Dessa fall hör bland annat till följande kategorier:

– Kvinnor som avled i bröstcancer under observationstiden men som fick sin cancerdiagnos före screeningens start. Detta utgör ett stort antal fall, vilka borde ha eliminerats. Författarnas bortförklaring är oacceptabel: »Den kalkylerade mortalitetens reduktion får emellertid en mindre spridning på grund av det stora antalet observationer». Just det stora antalet bröstcancerdöda som inte hör hit bidrar till betydande fel i slutsatserna.

– Kvinnor avlidna i bröstcancer under observationstiden, och som fick sin cancerdiagnos efter screeningens start, men innan de blivit inbjudna till hälsoundersökning. Det tog minst två år för varje län att genomföra den första screeningen av sin population. Under denna tid hann ett icke försurnbart antal fall inträffa och dessa måste räknas bort.

– Kvinnor i åldersgrupper som ald-

rig inviterats, och som aldrig heller skulle komma att få invitation på grund av sin ålder. Hur kan det vara berättigat att inkludera kvinnor i åldern 70–78 år som avled av bröstcancer under de första åren efter screeningens början?

I sin beräkning har författarna dessutom valt att koncentrera sig på åldersgruppen 50–69 år för de kvinnor som inbjöds till screening, men i beräkningen av antalet döda i bröstcancer tar de med kvinnor i åldersgruppen 50–78 år, för varje komplett kalenderår sedan 1987.

Självklart medför detta förfarande att oacceptabelt många dödsfall av bröstcancer inkluderats, fall som inte har någonting med screeningen att göra.

Långtgående slutsatser trots för kort uppföljningstid

En utvärdering av hur bröstcancers naturalhistoria påverkas av en intervention kräver – förutom användande av korrekt statistisk metod och tillförlitligt grundmaterial – att uppföljningen görs under tillräckligt lång tid och av tillräckligt många kvinnor.

Eftersom begreppet »kvinnoår» baseras på faktorerna »antal kvinnor» multiplicerat med »antal uppföljningsår» uppnås stort antal kvinnoår om den korta uppföljningstiden kompenseras med ett stort antal kvinnor. Detta är dock allvarligt vilseledande när man försöker bedöma utfallet av en långvarig sjukdom som bröstcancer, eftersom ingenting kan kompensera för en alltför kort uppföljningstid.

Författarna har även överskattat uppföljningstiden i sin beräkning. Man kan inte jämföra ett års uppföljningstid i kliniska studier med ett års uppföljningstid i den landsomfattande hälsoundersökningen. I de kliniska studierna sammanföll randomiseringstiden (studien början) och inbjudan till hälsoundersökningen inom en tidsperiod av några veckor. I den landsomfattande hälsoundersökningen kan det gå upp till två år från starten innan de sista kvinnorna inbjuds till screening. Därför kan författarnas påstående om uppföljning av »åtta år efter introduktionen» komma att reduceras med flera år. Sjönell och Ståhle har inte specificerat den ex-



akta uppföljningstiden länsvis per åldersgrupp med hänsyn taget till ovanstående faktum, något som måste anses vara ett minimikrav på en noggrann utredning.

Frekvensen avancerad cancer ett tidigt känsligt effektmått

Bröstcancer är en progressiv sjukdom där de avancerade cancerfallen medför större risk att leda till döden. Eftersom det föreligger ett direkt samband mellan frekvensen avancerad cancer och frekvensen bröstcancerdödlighet är hälsoundersökningens primära syfte att minska andelen fall av avancerad cancer för att uppnå minskningen i mortalitet.

I flera studier har frekvensen av avancerad bröstcancer visat sig vara den mest pålitliga faktorn när man försöker förutsäga det framtida mortalitetsmönstret. Vill man på ett tidigt stadium ta reda på hälsoundersökningens inverkan på bröstcancerens naturalhistoria (innan statistik om den sjukdomsspecifika dödligheten föreligger), bör man redovisa den kumulativa frekvensen av avancerad bröstcancer. Denna information är ett viktigt verktyg i kvalitetskontrollen.

Oberättigade slutsatser

Författarna har jämfört bröstcancerdödligheten mellan två tidsperioder, där det i den ena inte fanns möjlighet till tidig upptäckt, i den andra medräknades ett oacceptabelt stort antal döda i bröstcancer som diagnostiserats efter självupptäckt och inte genom screening. Att de inte fann någon väsentlig skillnad i bröstcancerdödlighet mellan dessa två tidsperioder är därför helt naturligt, och förvånar inte den som förstår de grundläggande fel som har begåtts vid sammanställning av materialet. Dessutom överskattades uppföljningstiden för de bröstcancerfall som upptäcktes vid hälsoundersökningen.

Sjönells och Ståhles långtgående slutsatser är följaktligen oberättigade. Spridningen av deras budskap i medierna har redan börjat visa en negativ effekt i Sverige bland de kvinnor som vilseletts. •

Göran Sjönell och Lars Ståhle kommenterar i nästa nummer de synpunkter på deras studie i *Läkartidningen* 8/99 som framförts i debattläggning i nr 9, 10 och 14.

Ny studie om ASA, NSAID och intracerebral blödning

Flera studier av prevention av kärlsjukdomar har antytt att acetylsalicylsyra (ASA) skulle kunna öka risken för intracerebral blödning, men analyserna har byggts på få fall och diagnostiken har ofta varit osäker. En ny australisk fall-kontrollstudie, där 331 patienter med slaganfall undersöktes med dator-tomografi eller obduktion, tyder emellertid inte på att ASA eller andra icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID) i de låga doser som används för prevention ökar blödningsrisken (*BMJ* 1999; 318: 759-64).

För måttliga och höga doser av ASA (mer än 1 225 mg per vecka med fördelning på minst tre doser) fann man en ökad risk för intracerebral blödning, men antalet fall i denna grupp var litet och det krävs större studier för att klarlägga risken.

Nytt antibiotikum mot resistenta bakterier

Under nästan två decennier har utvecklingen av antibiotika präglats av små modifieringar av tidigare kända medel, men den oroande ökningen av resistensproblemen har satt fart på utvecklingsarbetet. I en ledare i *Annals of Internal Medicine* (1999; 130: 155-7) ges en översikt över vad som pågår, med särskild tonvikt på utvecklingen av linezolid från den första oxazolidinonen som i slutet av 1970-talet togs fram som medel mot svamp och bakterier på bl a tomatplantor. In vitro visade sig derivat av denna familj av medel mot mikrober vara effektiva mot bl a en rad grampositiva bakterier, men ett av dem var dödligt giftigt i råttförsök.

Ytterligare kemisk modifiering i flera steg ledde till linezolid, som nu i ledaren betecknas som ett mycket lovande antibiotikum, det första verkligt nya medlet i branschen som utvecklats för kliniskt bruk under nästan två decennier och med en ny verkningsmekanism. Medlet hämmar de flest grampositiva kocker, inklusive meticillinresistenta stafylokocker, vancomycinresistenta enterokocker och penicillinresistenta pneumokocker, i koncentrationer på 4 µg/ml eller mindre. Det är något mindre aktivt mot *Legionella*-arter, *Chlamydia pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*, och man vet inte hur effektivt det är mot *Mycoplasma pneumoniae*. Fas 3-studier väntas ge klarhet på dessa punkter.

På basis av kemisk struktur och djurförsök förefaller två typer av biverkningar möjliga – hämning av monoaminoxidase och benmärgspåverkan – men de har inte noterats i de små kliniska försök som gjorts med behandling under tre veckor eller kortare tid.

Passiv rökning ökar risken för koronar hjärtsjukdom?

Icke rökare som utsätts för passiv rökning löper visserligen en litet ökad risk för koronar hjärtsjukdom, men eftersom rökning är så vanligt kan följderna av passiv rökning för folkhälsan vara betydande, konkluderar amerikanska forskare efter en metaanalys av 18 epidemiologiska studier.

Icke-rökare som utsattes för passiv rökning jämfört med dem som inte gjorde det hade en relativ risk för koronarsjukdom på 1,25 totalt sett. Den relativa risken var högre, 1,51, i fall-kontrollstudier, men i övrigt var det små skillnader i relativ risk när materialet analyserades med hänsyn till andra faktorer som kön.

Analysen visade att risken var dosberoende, med en relativ risk på 1,23 respektive 1,31 för dem som utsattes för under respektive över 20 cigaretter per dag i passiv rökning jämfört med icke exponerade (*New England Journal of Medicine* 1999; 340: 920-6, 958-9).

En ledarskribent ställer sig av flera skäl skeptisk till studiens slutsatser, bl a därför att datakvaliteten i de analyserade studierna är tvivelaktig.

WHO-råd om blodtryck får allmänläkarkritik

Flera hundra läkare, främst allmänläkare, från mer än 40 länder protesterar i ett Internetbrev mot en punkt i Världshälsoorganisationens nya riktlinjer för behandling av högt blodtryck (<http://www.uib.no/isf/letter>). De kritiserar rådet att behandlingsmålet bör vara att uppnå »normalt» eller »optimalt» blodtryck, definierat som under 130/85 respektive 120/80 mm Hg. Enligt WHO förefaller det »önskvärt att uppnå optimalt eller normalt blodtryck hos unga och medelålders eller diabetiker».

Det finns ingen vetenskaplig grund för den slutsatsen som täcker så stora grupper, menar undertecknarna, som befarar att den främjar ökat bruk av blodtryckssänkande medel »till stora kostnader och litet nytta».

Yngve Karlsson