

## Cancerforskare behöver statistisk osäkerhet!

■ Henrik Dal och Mikael Andersson (D/A) uppmanade i *Läkartidningen* 4/2004 (sidan 314) cancerforskarna att låta bli att ange konfidensintervall eller osäkerhet vid studier som utnyttjar svenska populationsbaserade register.

Som huvudargument anger de att det inte finns någon osäkerhet i ett dataunderlag som är baserat på ett komplett urval. Eftersom D/A inte diskuterar specifika exempel är det svårt att förstå vilken forskning de syftar på. De tar uppenbarligen inte hänsyn till studiens frågeställning, till den svenska populationsstorleken eller till vilken typ av cancer det rör sig om.

Man får anta att D/As uppmaning gäller för alla länder oberoende av befolkningsstorlek, alltifrån Vatikanstaten till Kina, och att den omfattar samtliga cancerformer, alltifrån den mycket sällsynta Wilms tumör till vanliga former av bröstcancer. Som professionella statistiker är vi minst sagt förundrade över D/As uppmaning, och vi menar att epidemiologer och medicinska forskare gör rätt i att ignorera den.

### Urval

D/A beskriver en värld där det slumpmässiga urvalet är den enda källan till variation, och därmed skulle ett »urval« som omfattar samtliga individer inte innehålla slumpmässighet. Till exempel inträffade 6 623 fall av bröstcancer i Sverige år 2002. Utgår man från att den siffran baseras på ett komplett urval är det riktigt att påstå att den i sig inte är behäftad med osäkerhet. Full enighet råder mellan oss och DA på den punkten.

Men om man väljer att vidga sitt synsätt på slumpmässighet får man tillgång till den statistiska metodik som med framgång används inom empirisk medicinsk forskning. Vi hävdar att även då ett komplett urval används kan det vara fördelaktigt att se de 6 623 bröstcancerfallen som ett uttryck för en slumpmässig process.

### Slumpmässig process

Vad menar vi här med slumpmässig process? Föreställ er att vi vrider tillbaka klockan till början av år 2002, och låter bröstcancerfallen uppstå igen ur ett händelseförlopp som rimligen har både deterministiska och slumpmässiga komponenter. Denna upprepning av »experimentet« borde inte ge upphov till exakt samma antal, 6 623, som vi såg tidigare.

Det finns en inneboende slumpmässighet i den underliggande process som genererar bröstcancerfallen. Antalet 6 623 är ett av flera möjliga utfall av an-

talet bröstcancerfall år 2002. Tar man ett medelvärde av de möjliga utfallen skulle det återspegla den underliggande bröstcancerfrekvensen, och därmed också den process som ger upphov till fallen.

Om vi till exempel vill jämföra förekomsten av cancer mellan olika länder eller mellan olika köns- och åldersgrupper finns det goda skäl att göra jämförelserna i termer av de underliggande genomsnittet i stället för de observerade antalen.

### Tungcancer

År 2002 inträffade 95 fall av tungcancer bland svenska män, medan det bland kvinnor bara förekom 70 fall. En jämförelse av de observerade värdena 95 och 70 har inget vetenskapligt innehåll. Där emot är det meningsfullt att fråga sig om den underliggande frekvensen av tungcancer är olika för män och kvinnor. Även om värdena 95 och 70 kommer från ett komplett urval är de intressanta först då de behandlas som ett utfall från en process som innehåller slump.

### Både systematik och slump

En statistisk modell är ett verktyg för att hitta viktig information i komplexa datastrukturer. Det vi observerar innehåller både systematik och slump, och det är

den underliggande systematiken som förmedlar det vetenskapliga budskapet, t ex skillnader i underliggande cancerfrekvens. Konfidensintervallen hjälper oss att bedöma om det verkligen finns underliggande systematisk variation eller om den variation vi observerar kan avfärdas som innehållslöst »brus«.

Vi misstänker att konfidensintervallen i de rapporter som fått D/A att fatta pennan funnits där på grund av syften som liknar dem vi beskriver ovan, och dessa konfidensintervall har alltså en vetenskaplig funktion. Det är därför olyckligt att D/A väljer pekpinna som är otydliga och i värsta fall missvisande. Vi menar att epidemiologer och medicinska forskare som väljer att ignorera D/As uppmaning gör det på välmotiverade grunder.

**Paul Dickman**

*universitetslektor i biostatistik*

**Juni Palmgren**

*professor i biostatistik,  
Stockholm Universitet*

**Yudi Pawitan**

*professor i biostatistik;  
samtliga vid Karolinska institutet  
Yudi.Pawitan@meb.ki.se*

## Till konfidensintervallens försvar

■ Statistikerna Henrik Dal och Mikael Andersson uppmanar i ett inlägg i *Läkartidningen* 4/2004 (sidan 314) cancerforskare att sluta redovisa konfidensintervall när det inte behövs. De hävdar att data från cancerregistret inte bör ses som ett slumpmässigt urval ur en population eftersom det i princip täcker hela den svenska populationen. Därmed skulle konfidensintervall vara onödiga eftersom de i teorin bygger på spridningen i resultat bland tänkta upprepade stickprov ur en population.

Resonemanget är förstås i princip riktigt, speciellt om man gör en rent deskriptiv studie på totalpopulationen. Inom den medicinska vetenskapen vill man emellertid oftast göra en annan typ av generalisering av sina resultat än när man inom statistiken vill generalisera resultatet från ett stickprov till den bakomliggande populationen, t ex vid en väljarundersökning inför ett riksdagsval.

### Cancerepidemiologin

Inom cancerepidemiologin är man ofta mer intresserad av allmänna biologiska

och medicinska samband, t ex om livsstilsfaktorer och exponeringar på arbetsplatsen eller i miljön kan orsaka cancer. Om ett sådant samband kan påvisas är det naturligtvis också intressant att veta hur stor effekten är vid en viss exponering och hur stor den slumpmässiga osäkerheten i ett riskestimat är, oftast redovisat som ett konfidensintervall.

Detta innebär inte att man nödvändigtvis vill dra slutsatser från studien till en specifik population. Även inom den djurexperimentella forskningen redovisas ofta resultaten med konfidensintervall som ett mått på den statistiska osäkerheten. Detta innebär inte att forskaren vill kunna generalisera sina resultat till en viss population av råttor.

### Sambandet rökning–lungcancer

Ett välkänt exempel från cancerepidemiologin är sambandet mellan rökning och lungcancer. Om man i flera välgjorda studier, t ex bland engelska läkare, amerikanska sjuksköterskor och i djurförsök, har visat att det finns ett sådant samband, är det rimligt att anta att det finns

ett sådant samband även för svenska bagare och tyska industriarbetare.

Det skulle vara befängd att kräva att det måste göras studier av varje enskild yrkesgrupp i varje land eller att det måste göras ett slumpmässigt urval ur den globala populationen innan man kan dra några generella slutsatser om sambandet mellan rökning och lungcancer. Effektens storlek kan naturligtvis modifieras vid samtidig exponering för t ex radon eller asbest, och kanske av genetiska skillnader eller kostfaktorer, men detta kan undersökas i separata studier.

### Asbestexponering

Sambandet mellan asbestexponering och lungcancer respektive mesoteliom började uppmärksammas sedan man i epidemiologiska studier funnit att dessa cancerformer var överrepresenterade i vissa yrkesgrupper. En vanlig frågeställning inom cancerepidemiologin är därför om vissa cancerformer har en ökad förekomst i vissa yrkesgrupper och branscher. När man gör en sådan uppdelning i det svenska cancer-miljöregistret finner man ofta ett begränsat antal fall i varje undergrupp, trots att registret omfattar hela den svenska arbetande befolkningen. Antalet fall i en viss undergrupp beror delvis på slumpmässig variation. Osäkerheten i riskestimaten redovisas därför ofta i form av konfidensintervall, trots att det oftast rör sig om det faktiska antalet fall i totalpopulationen av förvärvsaktiva svenskar under den aktuella tidsperioden.

Jag tror därför att cancerepidemiologer även fortsättningsvis i många fall kommer att redovisa sina resultat med konfidensintervall, i varje fall tills man funnit något ännu bättre sätt att redovisa den statistiska osäkerheten i sina data.

### Ralph Nilsson

med dr, överläkare,  
arbets- och miljömedicin, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset, Göteborg  
ralph.nilsson@ymk.gu.se

## Om Waerland igen

II S Gunnar Edlund frågade i LT 12/2004 (sidan 1130) om mina källor angående Are Waerland. Svaret är att jag utgick från en andrahandsuppgift som jag inte ansåg mig ha anledning betvivla. Att den sedan, som Edlund visat, var felaktig, är jag förstörd den förste att beklaga.

### Stephan Rössner

professor, överviktsenheten M73,  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Huddinge  
stephan.rossner@ki.se

## Angående klassificeringen av Ellen

II Professor Urban Forsum har i sin kritiska granskning av tampongen Ellen (Läkartidningen 17/2004, sidan 1544) ifrågasatt att den CE-märkts enligt det medicintekniska regelverket, samt Läkemedelsverkets roll i klassificeringen av produkten.

### Har CE-märkts på fel sätt

Också Läkemedelsverket anser att produkten CE-märkts på ett felaktigt sätt, och fattade den 11 mars 2004 beslut om ett förbud att marknadsutsetta Ellen som en klass IIA-produkt. Eftersom förbudet inte är orsakat av risker med produkten har Läkemedelsverket gett tillverkaren en tidsfrist för att rätta till de regulatoriska frågorna till 2005-03-01.

### Klassificeringsfrågan

I klassificeringsfrågan står det helt klart att laktobacillkomponenten i produkten med den angivna avsedda effekten »skall bibehålla den naturliga bakteriebalansen« skall regleras enligt läkemedelslagstiftningen. Tampongen inklusive laktobacillerna skall med andra ord antingen regleras enligt läkemedelslagstiftningen (godkännandeförfarande) eller möjligtvis som en medicinteknisk produkt som innehåller en läkemedelskomponent (klass III, högsta riskklass).

I det senare fallet måste tillverkaren då visa att läkemedelskomponentens effekt understödjer effekten av den medi-

cintekniska produkten och att tampongen uppfyller kraven på definitionen av en medicinteknisk produkt. Oavsett vilken väg tillverkaren väljer måste denne visa att laktobacillkomponenten uppfyller gällande krav i läkemedelslagstiftningen avseende kvalitet, effekt och säkerhet.

### Medicintekniska granskningen

Tampongen Ellen säljs idag som en medicinteknisk produkt klass IIA. Produkten har tredjepartsgranskats av det anmälda organet SEMKO. Den medicintekniska lagstiftningen bygger inte på marknadsgodkännande som för läkemedel utan på marknadsövervakning. Detta innebär i detta fall att Ellen CE-märkts av tillverkaren efter granskning av SEMKO. Läkemedelsverket har ingen del i denna procedur utan kan reagera först när produkten finns ute på marknaden.

Läkemedelsverket har i detta fall agerat enligt gällande lagstiftning.

### Lennart Philipson

direktör, medicinteknik,  
Läkemedelsverket

### Referenser

1. Lag (SFS 1993:584) om medicintekniska produkter.
2. LVFS 2003:11 Läkemedelsverkets föreskrifter om medicintekniska produkter.

## Neuropsykologiskt perspektiv behövs på det sjuka Sverige

II Jag läste med intresse Lennart Levis intressanta artikel »Det sjuka Sverige – en utmaning för läkarkåren!« (LT 18/2004, sidorna 1624-8).

Det finns anledning att komplettera artikeln ur neuropsykologiskt perspektiv. Individens exekutiva kapacitet sätter gränser för vad han/hon rimligen kan hantera. Dagens svenska arbetsmarknad ställer stora krav i det hänseendet, större än gårdagens med tydligare hierarkier och mindre komplexa regelverk!

### Problemlösningsförmåga

Med exekutiva funktioner avses i detta sammanhang problemlösningsförmåga som förutsätter emotionella och kognitiva färdigheter. Koncentrationsförmåga, förmåga att hämma impulser, att kunna fokusera, organisera, byta strategi, planera, utföra och evaluera är av betydelse. Den teoretiska referensramen för ex-

ekutiva funktioner är inte enhetlig. Frontalloberna, men även andra regioner i hjärnan, har stor betydelse.

Inom ramen för mitt kliniska arbete som neuropsykolog har jag genom åren kontinuerligt mött patienter, där de exekutiva begränsningarna har utgjort betydande hinder för att klara arbetsmarknadens krav.

### Sylvia Mellfeldt Milchert

leg psykolog, specialist i neuropsykologi  
och handikappspsykologi,  
neuropsykiatriska diagnosteamet,  
psykiatriska kliniken sydväst,  
Stockholms läns landsting  
Sylvia.Mellfeldt-Milchert@slpo.sll.se