

Är den kliniska forskningens kris ett mätfel?

Svensk klinisk forskning har varit avgörande för enorma framsteg inom klinisk medicin men behöver nu förnyas till både innehåll och inriktning. Dessvärre kan jag inte se att en allvarligt menad, öppen och allsidig diskussion ens påbörjats, skriver Åke Thörn.

Svensk klinisk forskning har länge förknippats med problem, vilket lett till återkommande utredningar [1]. Senast fann den sk Stendahlska utredningen att klinisk forskning påverkats negativt genom sjukvårdens hårdare ekonomiska styrning, bristande förståelse för dess villkor, ett ökat avstånd mellan kliniska och prekliniska forskare, dåliga karriärmöjligheter och trög rekrytering [2, 3]. Utredningen föreslår åtgärder inriktade på rekrytering, karriär, finansiering, satsning på »starka« forskningsmiljöer, lednings- och infrastruktur samt på forskningens implementering i klinisk praktik.

I en medicinsk kommentar i Läkartidningen belystes detta av professor Anna Engström-Laurent (AEL), en av utredningens experter, på ett sätt som sällan görs. Förutom att peka på problemen och utredningens förslag lyfte hon fram att »bara en mindre del« av all världens biomedicinska forskning tillför ny, tillförlitlig och i vården användbar kunskap och att »resurser slösas genom att forskningen inriktas på fel frågor, studier läggs upp på ett olämpligt sätt och resultaten avrapporteras vinklat, långsamt och ofullständigt eller publiceras inte alls« [4].

Genom att peka på detta väcker AEL viktiga frågor om klinisk forsknings kvalitet och dess förhållande till kliniskt utövad medicin. Utredningen ger nämligen endast ett mycket svagt, om ens något, empiriskt stöd för ett sam-

band mellan forskning och klinisk verksamhet. Den anger att eventuella samband bäst skulle kunna bedömas genom att mäta forskningsresultatets genomslag i vård och industri. Samtidigt konstateras att detta inte låter sig göras eftersom sådana ses först långt (15–20 år) i efterhand [3]. I stället använder utredningen en bibliometrisk analys [5] där man mäter antalet vetenskapliga publiceringar och citeringar för olika »artikelproducerande enheter«. Som kvalitetsindikator anges hur många citeringar enheten (här Sverige) fått i förhållande till världsgenomsnittet [6]. Analysen används för att få »en internationell jämförelse över tid liksom en bild av forskningens standard i dag« [3]. Bilden tolkades för Sveriges del som tecken på »en vikande kvalitet«.

En bild av forskningens kvalitet som kommer från en bibliometrisk analys vars grunddata utgörs av publicerade artiklar, varav endast en »mindre del« är relevanta för vården och många olämpligt upplagda med felställda frågor och vinklad avrapportering, säger dock inte mycket.

Klinisk forskning är viktig. Jag är 100-procentigt övertygad om att den varit avgörande för de enorma framsteg som skett inom klinisk medicin under mer än ett århundrade. Den har förmått sammanfoga vetenskaplig och teknisk kunskap från en mängd olika fält till effektiva medicinska verktyg, till enorm glädje för oräkneliga patienter. Den kliniska forskningen behöver emellertid förnyas till innehåll och inriktning [1].

För faktisk förnyelse är det nödvändigt att allsidigt belysa och diskutera de allvarliga kvalitetsproblem som AEL berör [4]. Till hennes källor kan läggas



Foto: Colourbox

Att mäta rätt kan vara en hel vetenskap.

andra, som visar på mycket vanligt förekommande, starkt missvisande skrivningar i vetenskapliga artiklars alla delar, från titel till konklusion [7] och försummad, begränsad eller snedvriden rapportering av fynd av behandlingsbiverkningar vid interventionsstudier [8].

Dessa kvalitetsproblem är universella och kanske den viktigaste anledningen till den kliniska forskningens kris, som inte bara är svensk. De beror på att måttstocken på vetenskaplig framgång och måluppfyllelse inför institutionsledning, uppdrags- och anslagsgivare främst bygger på bibliometriska analysers surrogatmätt för kvalitet. AEL:s förslag om engagerade handledare med tid att hjälpa unga läkarstuderande och forskare är gott och väl. Det räcker dock inte eftersom viktiga delar av krisens rötter har samband med de mätt som handledarnas egen framgång mäts med.

Ragnar Levi [9] framhåller att man behöver nyansera vetenskapssamhällets självbild av att fuskare bara är enstaka svarta får i ett annars snö vitt kollektiv. Det rymmer tvärtom en mängd mer eller mindre olämpliga arbetsätt som kan snedvräda forskningsresultat. Den medicinska vetenskapens integritet hotas av industrins ekonomiska intressen.

Levi beskriver hur Lancets chefredaktör och hans tidigare motsvarighet på BMJ kallat medicinska tidskrifter för tvättinrättningar för industrins läkemedelsinformation och för förlängningar av deras marknadsavdelningar. Samtidigt framhåller han att den medicinska forskningens integritet också



ÅKE THÖRN
specialist i allmänmedicin, yrkes- och miljömedicin, med dr;
tidigare forskningsledare
i Norrbottens läns landsting
pakethorn@yahoo.com

»Varför ska klinisk forskning tillföras nya, stora resurser innan den på ett relevant och effektivt sätt använder de medel som redan finns?«

hotas av »politisk dagordning, personliga karriärintressen, akademiska dispyter, avundsjuka, hybris och ärelystnad« [9].

För att behålla forskningssamhällets legitimitet och trovärdighet krävde Levi en öppen diskussion om hoten mot vetenskapens integritet och åtgärder för att bemästra dessa.

Jag kan dessvärre inte se att en allvarligt menad, öppen, allsidig, inbjudande diskussion om vår kliniska, medicinska vetenskap ens påbörjats. Utredningen om klinisk forskning har inte fört den.

AEL:s artikel [4] kan däremot ses som en inbjudan till en diskussion med frågor som: Vad styr den kliniska forskningen, hur utvärderas dess resultat, varför slösas så mycket resurser på dålig och manipulativt rapporterad forskning? Hur kommer det sig att medicinsk klinisk behandling ändå har gjort sådana enastående framsteg också under de senaste trettio åren? Varför ska klinisk forskning tillföras nya, stora resurser innan den på ett relevant och effektivt sätt använder de medel som redan finns? Och många andra viktiga frågor som jag hoppas kommer att ställas från de mest skilda håll.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Thörn Å. Klinisk forskning trampar vatten mellan universitet och sjukvård. *Läkartidningen*. 2004;101:3060-4.
4. Engström-Laurent A. Nya tag för klinisk forskning. Mycket är på gång för att lösa forskningens nygamla problem. *Läkartidningen*. 2011; 108:76-7.
7. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, Altman DG. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*. 2010;303: 2058-64.
8. Ioannidis JPA. Adverse events in randomized trials. Neglected, restricted, distorted and silenced. *Arch Intern Med*. 2009;169:1737-9.
9. Levi R. Forskningsfusk, felsteg eller något mitt emellan? *Läkartidningen*. 2006;103:1203-5.

Läs mer Fullständig referenslista Lakartidningen.se

apropå! Ledande anestesilog anklagad för forskningsfusk

Vi ändrar inte våra protokoll – ännu

Med anledning av avslöjandet att Joachim Boldt anklagats för forskningsfusk och fått en artikel in dragen i *Anesthesia & Analgesia* i oktober 2010 vill jag komplettera Robert Hahns artikel (LT 14/2011, sidorna 768-9):

Evidensen för hur peroperativ vätskebehandling ska utföras är låg. Med undantag för några stora randomiserade studier – prehospital avhållsamhet från vätska och restriktiv tillförsel av sådan vid tarmkirurgi [1, 2] – har få studier på ett påtagligt sätt kunnat ändra klinikers sätt att ge vätska. I flertalet fall bygger vårt sätt att ge vätska på tradition och tumregler och på indirekta mått som blodtryck, hjärtfrekvens och urinproduktion. Målstyrd vätskegivning mot ett definierat hemodynamiskt mål (vanligtvis slagvolym eller slagvolymvariation) verkar vara i kommande, men övertygande evidens saknas. Debatten om vi ska använda kristalloider eller kolloider har pågått länge, men stora metaanalyser har inte kunnat påvisa några skillnader i utfall (outcome).

Den senaste skandalen, vars omfattning vi ännu inte känner, är förstas en katastrof för Joachim Boldt personligen. Det är också lätt att säga »vad var det vi sade«, vilket jag tycker Hahns artikel antyder, men jag kan hålla med om att Boldt tagit mycket stor plats på scenen. Jag var moderator för honom på världskongressen i Kapstaden 2008 och kan intyga att han är karismatisk.

Dock har hans forskning sannolikt inte haft så stor betydelse även om den varit omfångsrik. Han svarar för mindre än 1 procent av den totala forskningen kring hydroxietylsterkelse (HES) och har mest sysslat med att, i relativt små studier på försöks- och elektiva patienter, redovisa säkerhetsaspekter. Han har inte ägnat sig åt studier inom akut- eller intensivvårdsmedicin.

British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) har inte ändrats när de sex av Boldt skrivna (av totalt 142 i rekommendationerna ingående studier) avlägsnats. Inte heller Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (German Society for Anaesthesiology and Intensive Medicine, DGAI) finner skäl att nu ändra sina rekommendationer.

I USA har man aldrig varit för kolloider och kommer nu om möjligt än mindre att vara det.

Ett par stora randomiserade protokoll är på gång (CHEST i Australien jämför HES 130/0,4 med 0,9-procentig NaCl med avseende på dödlighet vid 90 dagar hos 7 000 intensivvårdspatienter; den skandinaviska 6S-studien, där HES 130/0,42 jämförs med 0,9-procentig NaCl hos 800 sepsispatienter; samma effektmått) [3, 4]. Vi bör avvakta resultaten av dessa. Vi ändrar inte i våra protokoll på Södersjukhuset men är fortsatt uppmärksamma på patienter med septikemi och njursvikt.

Skandalen kring Boldt är naturligtvis djupt allvarlig och tragisk och kan få konsekvenser för forskning i allmänhet. Med Scott Reuben-skandalen i minne är detta den andra i raden för anestesidisciplinen på kort tid.

Christer Svensén

docent i anestesi och intensivvård, universitetslektor, institutionen för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet, Södersjukhuset, Stockholm

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Föreläsningsarvode av Fresenius KABI; ingick i Medical Advisory Board för Masimo Inc vid ESA-kongressen i Milano 2009.*

REFERENSER

1. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331:1105-9.
2. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al; Danish study group on perioperative fluid therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238:641-8.
3. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) Management Committee. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality. *Intensive Care Med*; 2011;37:816-23.
4. Perner A, Haase N, Wetterslev J, Aneman A, Tenhunen J, Guttormsen AB, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group. Comparing the effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 with balanced crystalloid solution on mortality and kidney failure in patients with severe sepsis (6S – Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock trial): Study protocol, design and rationale for a double-blinded, randomised clinical trial. *Trials*. 2011;12:24.