

Svårt utvärdera nya kirurgiska metoder

IDEAL ger bättre kontroll av kirurgisk innovation och utveckling



FREDRIK LUNDGREN, med dr, överläkare, thorax-kärkliniken, Hjärtcentrum, Linköping
fredrik.bg.lundgren@gmail.com



THOMAS TROËNG, docent, överläkare, kirurgkliniken, Blekinge-sjukhuset, Karlskrona

För utveckling av medikamentell behandling finns en väldefinierad och av myndigheter väl kontrollerad process. I flera steg (0–4) sker en successiv bedömning och värdering av 0) biologisk aktivitet, 1) säkerhet och tolerans för enstaka och upprepade doser, 2) små undersökningar för att bestämma rätt dos och 3) stora studier för att bestämma effektivitet och säkerhet. Slutligen görs 4) studier efter marknadsföring för att definiera nya patientgrupper och nya indikationer samt värdera biverkningar på lång sikt.

De strikta och komplexa reglerna för utveckling av farmakologisk behandling har tillkommit för att undvika skador på patienter (ett exempel är neurosedynkatastrofen). Reglerna har lett till utveckling av effektiva behandlingsmetoder men också ökade svårigheter och kostnader för att få fram nya läkemedel.

Svårt att värdera kirurgisk process

Den kirurgiska utvecklings- och innovationsprocessen ser ut på ett helt annat sätt än den kontrollerade utvecklingen av mediciner.

För det första är den kirurgiska behandlingen i sig mer lik tex sjukgymnastisk behandling eller psykoanalys, eftersom den behandlande individens personliga egenskaper och övriga omständigheter har stor betydelse för behandlingsresultatet. Alla vill ha en skicklig kirurg om de behöver opereras. För den farmakologiska behandlingen gäller det mera att få ett effektivt, billigt och biverkningsfritt piller (naturligtvis är det viktigt att rätt piller ordineras).

För det andra är det inte endast den

kirurgiska insatsen – själva operationen – som har betydelse för resultatet och utgången; anestesilogisk handläggning, intensivvård och postoperativ vård har också väsentlig betydelse.

Det är därför mycket svårare att avgöra vad i den kirurgiska processen som är gynnsamt eller ogynnsamt när man jämför med förhållandena vid farmakologisk behandling. I vardagspraktiken ges mediciner enligt bestämda regler efter kroppsvikt, kön eller ålder, medan de kirurgiska ingreppen alltid måste anpassas efter den lokala anatomin och den enskilda individen på ett i förväg icke-bestämbar sätt.

Detta innebär att varje kirurgiskt ingrepp för den enskilde kirurgen utgör ett slags anpassning eller utveckling av den kirurgiska metoden.

Randomiserade studier ovanliga

Också den vetenskapliga värderingen av kirurgiska metoder skiljer sig i många avseenden från den som gäller för farmakologisk behandling.

Blindad eller dubbelblindad teknik är ofta inte tillämplig, praktiskt genomförbar eller etiskt acceptabel. Det finns heller inget tvivel om att en operation kan ha en mycket kraftig placeboeffekt. Kirurgen har investerat mycket tid och ansträngning för att tillägna sig en ny kirurgisk teknik och kan knappast förväntas vara helt neutral till själva tekniken.

Det kan göra det svårt att rekrytera patienter till randomiserade studier som jämför två olika kirurgiska ingrepp eller en kirurgisk teknik med en farmakologisk eller ingen behandling (aktiv expektans).

Dessa svårigheter har inneburit att det är ovanligt med randomiserade studier när nya kirurgiska metoder utvecklas och införs i rutin-sjukvården. Ofta är det i stället större eller mindre okontrollerade studier som bildar underlaget för införandet av ny kirurgisk teknik.

Stora framsteg har ändå gjorts

Dessa problem och förhållanden är inte



Foto: Maximilian Stock Ltd/SPL/IBL

Att dubbelblinda en studie av en ny operationsmetod är inte lätt.

nya utan har diskuterats under flera decennier [1]. Dock har stora framsteg gjorts inom kirurgin trots dessa svårigheter. Utan tex höftproteser, transplantationer, klaffkirurgi, koronarkirurgi och överviktskirurgi hade vi haft en helt annan situation när det gäller lidande och död i stora delar av världen.

För en besökare från första hälften av 1900-talet måste denna utveckling te sig som rena underverket.

Oxfordgrupp föreslår IDEAL

Under två år har en grupp kirurger, statistiker och andra metodologer träffats på Balliol College i Oxford och diskuterat problemen kring innovation och utveckling inom kirurgin. Slutligen har man i tre Lancet-artiklar sammanfattat problematiken och också kommit med ett förslag till lösning, den sk IDEAL-modellen (Fakta 1) [2-4].

Det viktigaste i förslaget torde vara kravet på systematisk utvärdering av nya åtgärder i varje steg av utvecklingen, från själva innovationen med dess säkerhets- och effektivitetsaspekter till

Sammanfattat

Nya kirurgiska metoder kan inte utvärderas på samma sätt som nya farmaka.

IDEAL-modellen anger hur systematisk utvärdering av kirurgisk teknik bör ske.

Studier baserade på registerdata kan vara värdefulla i sådan utvärdering.

■ fakta 1. Sammanfattning av IDEAL-modellen [2-4]

Innovationer (innovations). Förstahandsmål under denna fas är säkerhet och bevis för den nya idén. För planerade innovationer bör säkerheten ökas genom djurstudier och simuleringar. Om möjligt bör kirurger informera sina sjukhus om sin avsikt att genomföra nyskapande interventioner, och informerat samtycke av patienterna fordras. Kirurgerna måste registrera både framgångsrika och icke-framgångsrika innovationer online.

Utveckling (development). Kontrollerad utveckling och bevis från högkvalitativa, välutformade studier (om möjligt randomiserade kontrollerade) fordras. Innan patienter börjar rekryteras måste protokoll för kontrollerade prospektiva utvecklingsstudier registreras externt (utanför den egna kliniken) och etiskt godkännade införskaffas. Det fordras rapporter om patientselektion, detaljerade beskrivningar av själva åtgärden innefattande eventuella modifikationer och resultat för alla fall. För att minimera risken för skador på patienter bör

användning av mentorer uppmuntras och klara riktlinjer för vem som har ansvaret för minimering av risker dras. Tidig spridning och »utforskning« (early dispersion and exploration). Med ökande användning av den nya metoden är mentorskap och utvärdering av inläring- en viktigt, tillsammans med datainsamling för alla patienter. Prospektiva forskningsdatabaser kan användas som okontrollerade kliniska studier, som komplement till studier avseende genomförbarhet och verkningsmekanismer och som förberedelse för stora randomiserade studier. Databaserna bör innehålla tekniska, kliniska och patient-rapporterade utfallsdata; de ska rapportera åtgärder för kvalitetskontroll och måste vara sjukdomsinriktade i stället för åtgärdsinriktade. Föreskrifter och bevis från högkvalitativa, välutformade studier (om möjligt randomiserade kontrollerade) fordras.

Utvärdering (assessment). Vid detta stadium är åtgärden tillräckligt utvecklad

för att möjliggöra formell utvärdering. Effektiviteten för den nya åtgärden bör provas mot rådande standard. Randomiserade kontrollerade studier är att föredra, men ibland är andra strategier nödvändiga. Hälsoekonomisk utvärdering bör göras för att säkerställa effektiv resursanvändning.

Långtidsstudier (long-term study). Ett register bör upprättas för att kunna följa ovanliga utfall och sådana som uppenbaras först med tiden. För att säkerställa representativitet bör endast nyckelhändelser och relevant information införskaffas. Studier som jämför olika utfall för undergrupper kan också göras, förutsatt att adekvat kontroll av riskprofiler har etablerats.

långtidsstudier som syftar till att identifiera ovanliga komplikationer och problem som uppstår på lång sikt. Slutligen måste man också säkerställa att den nya tekniken verkligen står sig i förhållande till redan etablerad teknik och att den försvarar sin plats ur resursförbrukningssynpunkt [5].

Vad som ur svensk synpunkt är speciellt intressant är kravet på långtidsuppföljning med hjälp av registerteknik. De svenska kvalitetsregistren har också uppmärksamats på ett positivt sätt i internationella sammanhang ur denna aspekt [6].

Ytterligare en koppling till Sverige är den aktuella utredning som understryker kvalitetsregistrens forskningspotential och rekommenderar betydande resurstillskott [7].

Kritik mot »byråkratisk« kontroll

I samma nummer av Lancet betonar ledaren behovet av att tillämpa de föreslagna principerna och att etikkommitteerna måste vara flexibla (i Sverige gäller det speciellt möjligheten att för långtidsstudier utifrån registerdata kunna komplettera med journaldata, eftersom registren med nödvändighet bara innehåller begränsad och basal information). Man konkluderar att »any alternative approach is less than IDEAL« [8].

Även om behovet av en förändring har varit uttalat sedan decennier, finns det också kritiska röster när det gäller en ökad »byråkratisk« kontroll av den in-

novativa processen. Detta skulle kunna kväva fortsatt kirurgisk utveckling [9]. I någon mån gäller det redan för den farmakologiska utvecklingen, som blivit svårare och dyrare med den strängare kontrollen.

Några australiska filosofer med anknytning till medicinska institutioner har framfört kritik från närmast diametralt motsatt håll [10]. De är positiva till IDEAL-initiativet men anser att intressekonflikterna mellan patienterna och den solidariskt finansierade sjukvården å ena sidan och medicinska företag, kirurger, kliniker och forskningsinstitutioner å andra sidan är alltför lite beaktade. De borde tydligare inkorporeras i IDEAL-rekommendationerna.

Befintlig information måste användas

Vi är positiva till IDEAL-rekommendationerna, även om de kanske inte nått sin slutgiltiga form ännu. Två aspekter kan tyckas vara svåra att förena: Å ena sidan patienternas behov av full information och liten risk för skador och den solidariskt finansierade sjukvårdens behov av rimlig resursanvändning, å andra sidan behovet av kirurgisk utveckling, där intressen finns hos kirurger, institutioner och företag.

Inom sjukvården finns mycket stora mängder information i register och journaler. Det är naturligtvis viktigt att vi kan använda denna information för att utvärdera nya tekniker i ett rimligt långtidsperspektiv; vi har helt enkelt

inte råd att kasta bort informationen. Skyldigheten att fullödigt visa att nya metoder håller måttet ur både klinisk, hälsoekonomisk och etisk synpunkt kommer vi aldrig ifrån.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Spodick DH. Numerators without denominators: There is no FDA for the surgeon. *JAMA*. 1975;232:35-6.
- Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS, Maddern GJ, Strasberg SM; for the Balliol Collaboration. Surgical innovation and evaluation 1. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet*. 2009;374:1089-96.
- Ergina PL, Cook JA, Boutron I, Clavien PA, Reeves BC, Seiler CM; for the Balliol Collaboration. Surgical innovation and evaluation 2. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet*. 2009;374:1097-104.
- McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al; for the Balliol Collaboration. Surgical innovation and evaluation 3. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374:1105-12.
- Morreim H, Mack MJ, Sade RM. Surgical innovation: Too risky to remain unregulated? *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1957-65.

Vill du skriva en medicinsk kommentar?

Välkommen!

Men kontakta först Stefan Johansson, medicinsk redaktionschef:
stefan.johansson@lakartidningen.se